

Pazufloxacin の体内動態および臨床成績

青木信樹・薄田芳丸・甲田 豊・高沢哲也

信楽園病院内科*

若林伸人・林 静一・小浦方洋一・新田 功

信楽園病院薬剤科

本間康夫・北村亘子

信楽園病院検査科

腎機能障害者を含む高齢の患者 4 例に pazufloxacin(PZFX)200mg を朝食後 30 分に経口投与した際の PZFX の血中濃度と尿中回収率を測定した。腎機能障害の程度 (Ccr: 81.6, 63.9, 16.8 および 7.0 ml/min) が高度になるに従い血中濃度半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 4.21, 8.13, 7.05 および 10.81 時間と延長し、血中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) もそれぞれ 12.42, 33.51, 61.42 および $53.03 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と増大した。24 時間までの尿中回収率はそれぞれ 65.1, 73.2, 71 および 12.1% であり、特に高度な障害例で明らかな低下を認めた。呼吸器感染症 36 例、尿路感染症 1 例に使用し有効 34 例、無効 3 例、有効率 91.9% の結果を得た。副作用は臨床的には特にみられず、検査成績上 GPT の上昇、好酸球の上昇および網状赤血球の上昇を各々 1 例認めたのみであった。

Key words : PZFX, 体内動態, 呼吸器感染症

Pazufloxacin(PZFX) は富山化学工業株式会社総合研究所で創製された経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌並びに *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し強い抗菌活性を示している。また本剤は血中濃度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反映して、各種実験的感染症に対して良好な治療効果を示している¹⁾。

今回、我々は腎機能障害者を含む高齢の患者 4 例に本剤を経口投与した時の血中濃度および尿中回収率を測定し、また呼吸器感染症を中心とした 37 例の感染症例に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 高齢者における血中濃度、尿中回収率 (Table 1~4, Fig. 1, 2)

試験参加に同意の得られた腎機能障害者を含む高齢者 5 例を対象に平成 5 年 3 月 10 日より 3 月 17 日に行った。うち 1 例については後に ofloxacin の併用があることがわかり除外した。腎機能の障害の程度はクレアチニンクリアランス (以下 Ccr) を指標とし、それぞれ 81.6, 63.9, 16.8, 7.0 ml/min の患者に PZFX 200mg を朝食 30 分後に経口投与した時の未変化体の血中および尿中濃度を測定した。採血は投与前、投与 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24

時間後に行ない、採尿は投与 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間後に行った。

PZFX の濃度測定は HPLC 法で行い、各症例の血中濃度をもとに台形法により薬動学的定数を算出した。

2. 臨床的検討 (Table 5, 6)

1) 対象

平成 4 年 1 月より平成 5 年 7 月までの間に信楽園病院において外来あるいは入院治療を行った 37 例 (男性 23 例, 女性 14 例, 17 歳から 97 歳まで平均 66.2 歳) の試験参加に同意の得られた呼吸器感染症 36 例、尿路感染症 1 例に使用した。疾患の内訳は肺炎 5 例、慢性気管支炎の急性増悪 11 例、感染を伴った気管支喘息 6 例、肺気腫二次感染 1 例、気管支拡張症 8 例、陳旧性肺結核症二次感染 3 例、肺癌二次感染 2 例および急性腎盂腎炎 1 例である。起炎菌は 18 例で判明し、単独菌として *Staphylococcus aureus* が 2 例、*Staphylococcus saprophyticus* が 1 例、*Streptococcus pneumoniae* が 3 例、*Haemophilus influenzae* が 4 例、*P. aeruginosa* が 2 例、*Achromobacter xylosoxidans* が 1 例より検出され、複数菌として *S. aureus* + *P. aeruginosa* が 2 例、*Streptococcus agalactiae* + *Serratia marcescens*, *S. agalactiae* + *P. aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* + *Klebsiella pneumoniae* がそれぞれ 1 例から分離された。

2) 使用方法・使用量

全例食後内服とし、100mg ないし 200mg を 1 日 3 回使用した。100mg3 回 13 例、200mg3 回 23 例、100mg3 回から 200mg3 回に増量したもの 1 例で、期間は症例 3 と症例 35 の 12 日が最長で、6 日間が 1 例、他は全て 7 日間であり、総使用量は症例 3 の 7.2g が最多で、症例 1 など 13 例の 2.1g が最小であった。

3) 効果判定基準、副作用の検討

臨床効果の判定は臨床症状、検査成績、胸部レントゲン所見の改善度、起炎菌の消長などをもとに総合的にを行い、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階および判定不能 (Undetermined) とした。

起炎性を考えられる菌を膿性痰から多数 (3+, 2+) 認められ、喀痰の塗抹所見も合致するものを起炎菌とし、その消長によって細菌学的効果を消失 (Eradicated)、減少 (部分消失を含む) (Decreased)、不変 (Persisted)、菌交代 (Replaced) の 4 段階評価および判定不能 (Unknown) とした。

副作用については使用期間中の発熱、発疹、悪心、嘔

吐、下痢、下血、めまい、けいれんなどの発現に留意し、本剤使用前後における腎機能 (血清尿素窒素: BUN, クレアチニン: Cr)、肝機能 (血清トランスアミナーゼ: GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ: ALP, 総ビリル

Table 1. Background of patients studied

Case no.	Age (yr.)	Sex	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Diagnosis
					Underlying disease
1	76	M	51	81.6	pneumonia (—)
2	76	F	38	63.9	br. asthma + RTI (—)
3	96	F	42	16.8	pneumonia cerebral infarction
4	73	M	62	7.0	urinary tract infection diabetic nephropathy

RTI: respiratory tract infection

Table 2. Serum levels of pazufloxacin after 200 mg oral administration to patients with various degrees of renal function (non-fasting)

Case no.	Ccr (ml/min)	Serum level (μg/ml)								
		before	0.5 hr	1 h	2 h	3 h	4 h	8 h	12 hr	24 hr
1	81.6	0.01	1.19	3.39	2.30	1.72	1.16	0.31	0.11	0.02
2	63.9	0.16	1.11	2.72	3.96	4.37	3.48	1.09	0.61	0.26
3	16.8	<0.01	3.01	3.82	4.85	5.08	4.84	2.87	1.77	0.58
4	7.0	<0.01	0.01	0.05	0.20	0.58	1.06	2.83	2.08	1.00

Table 3. Pharmacokinetic parameters of pazufloxacin after 200 mg oral administration (non-fasting)

Case no.	Ccr (ml/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/ml)	T _{1/2β} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/ml)
1	81.6	1.0	3.39	4.21	12.42
2	63.9	3.0	4.37	8.13	33.51
3	16.8	3.0	5.08	7.05	61.42
4	7.0	8.0	2.83	10.81	53.03

Table 4. Urinary excretion of pazufloxacin after 200 mg oral administration to patients with various degrees of renal function

Case no.	Ccr (ml/min)	0~2 h			2~4 h			4~6 h			6~8 h			8~12 h			12~24 h			0~24 h
		urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	urine level (μg/ml)	urine volume (ml)	recovery rate (%)	recovery rate (%)
1	81.6	238.78	250	29.8	231.52	124	14.4	148.82	112	8.33	64.81	150	4.86	71.49	118	4.22	13.65	510	3.48	65.1
2	63.9	38.87	267	5.19	314.17	214	33.6	111.44	224	12.5	121.89	170	10.4	39.64	370	7.33	9.22	900	4.15	73.2
3	16.8	57.12	110	3.14	245.22	120	14.7	288.55	70	10	282.59	100	14.1	196.66	170	16.7	56.26	430	12.1	71
4	7.0	0.65	97	0.03	5.64	174	0.49	21.97	99	1.1	35.36	177	3.13	35.48	86	1.5	31.35	370	5.80	12.1

ビン: T. Bil), 骨髓機能 (末梢血ヘマトクリット: Ht, 血小板数: Platelet, 白血球数: WBC, 好中球百分比: Neutro), 末梢血好酸球百分比: Eosino, 直接クームス試験: Direct Coombs, プロトロンビン活性度: P.T. act の変動について検討した。

II. 成 績

1. 高齢者における薬物動態

本剤投与後の PZFX 血中濃度の peak 値は Ccr 81.6ml/

min の症例で 1 時間後, Ccr 63.9ml/min の症例で 3 時間後, Ccr 16.8ml/min の症例で 3 時間後, Ccr 7.0ml/min の症例で 8 時間後にそれぞれ 3.39, 4.37, 5.08, 2.83 μ g/ml であり, 腎機能障害が高度になると遅延した。血中濃度の低下は腎機能障害が高度になると緩徐となり, 血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は Ccr 81.6ml/min の症例で 4.21 時間, Ccr 63.9ml/min の症例で 8.13 時間, Ccr 16.8ml/min の症例で 7.05 時間, Ccr 7.0ml/min の症例で 10.81

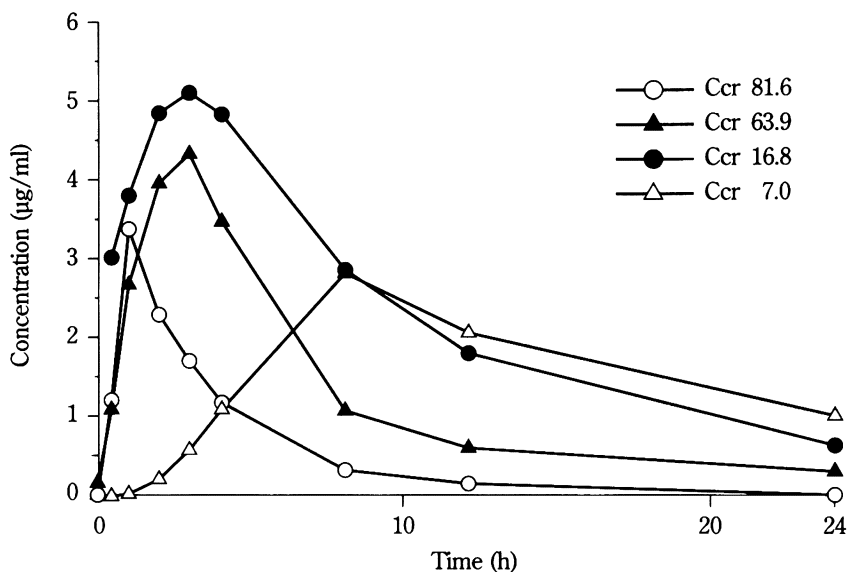


Fig. 1. Serum level of pazufloxacin after 200 mg oral administration to patients with various degrees of renal function.

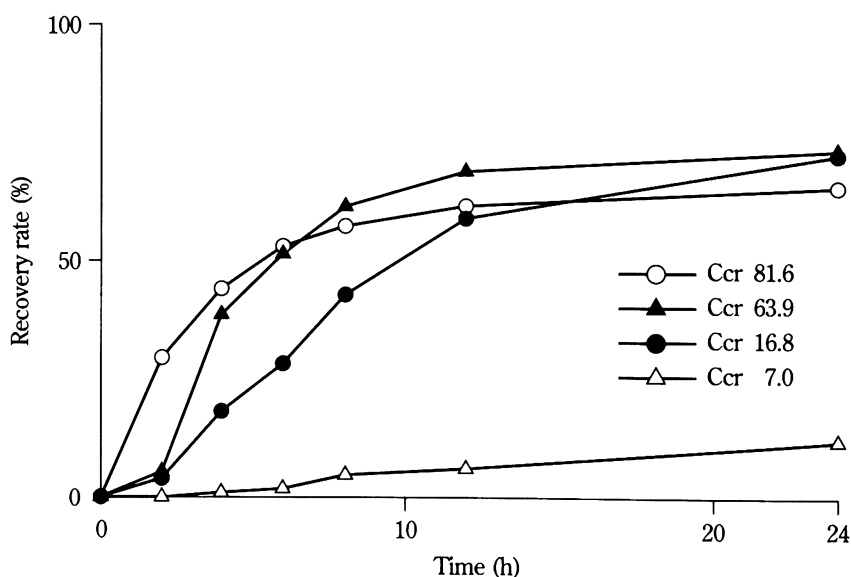


Fig. 2. Urinary excretion of pazufloxacin after 200 mg oral administration to patients with various degrees of renal function.

時間と延長し、血清濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) はそれぞれ 12.42, 33.51, 61.42, 53.03 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と増大した。一方 24 時間までの尿中回収率は、Ccr 81.6ml/min の症例で 65.1%, Ccr 63.9ml/min の症例で 73.2%, Ccr 16.8ml/min の症例で 71%, Ccr 7.0ml/min の症例で 12.1% であり、特に高度な障害例で明らかな低下を認めた。

2. 臨床効果

全対象 37 例において、有効 34 例、無効 3 例で、有効率 91.9% であった。呼吸器感染症例では、有効 33 例、無効 3 例であった。

症例 1 から 5 までは、肺炎例で有効 4 例、無効 1 例であった。

症例 1 は陳旧性肺結核症による低肺機能にて入院管理中の患者で、発熱、膿性痰が出現し右下肺野に肺炎の合併をきたし、本剤を使用したもので、喀痰から分離された *A. xylosoxidans* は *Acinetobacter* sp. に菌交代した。解熱傾向がやや得られたが、胸部 X 線所見の改善が得られず、CRP、白血球数の増悪のため無効とした。症例 2, 3 は

起炎菌不明であったが有効であった。症例 4 は基礎に肺癌を有する患者に使用したもので、有効であった。症例 5 は脳梗塞後遺症にて体動不自由な 97 歳の女性で、胸部 X 線上、右下肺野に浸潤影を呈したもので喀痰から *S. agalactiae* および *S. marcescens* が分離され、*S. agalactiae* は残存したが *S. marcescens* は消失し、臨床症状、胸部 X 線所見の改善および CRP の改善が認められ有効とした。

症例 6 から 16 までは慢性気管支炎の急性増悪の 11 例で、全例有効であった。

症例 6, 7, 8 からは喀痰からそれぞれ *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* が分離され *P. aeruginosa* は不変、*H. influenzae* は *S. pneumoniae* に菌交代、*S. pneumoniae* は消失した。いずれも有効であった。症例 9 から *P. aeruginosa* および *S. aureus* が分離され、*S. aureus* は減少にとどまったが、*P. aeruginosa* は除菌され有効であった。

症例 10, 11, 12, 14 は起炎菌不明であったが有効であった。

Table 5-1. Clinical results of pazufloxacin treatment

Case no.	Age (yr.) sex	BW (kg)	Diagnosis	Isolated organisms*	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
			Underlying disease & Complication			daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)					Bacteriological	Clinical	
1	82 M	40	pneumonia	◎ <i>A. xylosoxidans</i> (≡)	(—)	100 × 3	7	2,100	38.2	172	10.9	8,000	replaced	poor	
			old tbc	<i>Acinetobacter</i> sp. (≡)					37.3	155	13.3	11,400			
2	53 F	56	pneumonia	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.8	33	2.68	8,700	unknown	good	
			(—)	NF					36.3	10	<0.07	6,400			
3	50 M	47	pneumonia	ND	(—)	200 × 3	12	7,200	39.1	11	13.2	13,200	unknown	good	
			bronchiectasis	ND					36.4	10	0.26	4,800			
4	84 M	49	pneumonia	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.6	44	13.0	13,000	unknown	good	
			lung cancer	NF					36.9	38	5.05	7,600			
5	97 F	43	pneumonia	◎ <i>S. agalactiae</i> (≡) ◎ <i>S. marcescens</i> (++)	(—)	200 × 3	7	4,200	37.5	42	8.40	7,700	decreased	good	
			cerebral infarction	<i>S. agalactiae</i> (++)					37.0	38	1.11	6,800			
6	76 M	49	chronic bronchitis	◎ <i>P. aeruginosa</i> (≡)	(—)	100 × 3	7	2,100	37.1	16	1.06	4,200	persisted	good	
			(—)	<i>P. aeruginosa</i> (≡)					36.3	9	<0.06	5,000			
7	58 M	59	chronic bronchitis	◎ <i>H. influenzae</i> (≡)	(—)	100 × 3	7	2,100	38.0	74	4.53	7,600	replaced	good	
			AI	<i>S. pneumoniae</i> (≡)						64	0.17	4,400			
8	86 M	54	chronic bronchitis	◎ <i>S. pneumoniae</i> (≡)	(—)	100 × 3	7	2,100	37.6	30	3.92	7,500	eradicated	good	
			lung cancer	NF					36.3	3	0.25	7,700			
9	88 F	36	chronic bronchitis	◎ <i>P. aeruginosa</i> (++)	(—)	100 × 3	7	2,100	37.6	90	1.97	11,300	decreased	good	
			cerebral infarction meningioma	◎ <i>S. aureus</i> (++) <i>S. aureus</i> (+)					37.0	32	0.37	10,200			

* before therapy ◎: causative organism NF: normal flora ND: not done AI: aortic insufficiency
after therapy

症例 13, 16 からは喀痰からそれぞれ *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が分離され、いずれも消失し臨床症状の改善も得た。

症例 15 は、オリーブ・小脳・橋変性症を有するため入院管理中の患者で、発熱、膿性痰の出現に対して本剤を使用したもので、喀痰から分離された *P. aeruginosa* は減少、*S. agalactiae* は不変にとどまったが、臨床症状、胸部 X 線所見の改善、CRP の陰性化が認められたため有効とした。

症例 17 から 22 までは、感染を伴った気管支喘息の 6 例で全例有効であった。症例 17, 19, 20 は起炎菌不明であったが、臨床症状の改善、CRP の陰性化がみられた。症例 18, 21 は基礎に陳旧性肺結核症を有する患者で、起炎菌はやはり不明であった。

症例 22 は *H. influenzae* が分離され、本剤投与により喀痰が全く消失し、CRP の陰性化がみられた。

症例 23 は肺気腫の二次感染例で、以前より体動時呼吸困難が常時存在している患者で、微熱、咳嗽、膿性痰が持続し呼吸困難がさらに強度となり入院となったもので、喀痰から *H. influenzae* が分離され本剤投与により消失し、CRP の陰性化がみられた。

症例 24～31 までは気管支拡張症の 8 例で、有効 7 例、無効 1 例であった。症例 24, 25 からは喀痰からそれぞれ *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が検出され、ともに不変であったが、臨床症状、胸部 X 線所見、CRP の改善が得られたため有効とした。症例 26, 29 は起炎菌不明であったが有効であった。

症例 27 は気管支拡張症にて入院管理中に膿性痰の増

Table 5-2. Clinical results of pazufloxacin treatment

Case no.	Age (yr.) sex	BW (kg)	Diagnosis	Isolated organisms*	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
			Underlying disease & Complication			daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)					Bacteriological	Clinical	
10	58 F	56	chronic bronchitis	NF	(—)	100 × 3	7	2,100	37.6	25	2.35	5,700	unknown	good	
			(—)	NF					36.3	45	1.43	7,100			
11	57 F	54	chronic bronchitis	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.1	32	1.29	7,600	unknown	good	
			hypertension	NF					—	14	<0.07	4,200			
12	47 F	54	chronic bronchitis	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.3	50	0.87	8,300	unknown	good	
			(—)	NF					36.5	30	<0.07	5,200			
13	69 F	38	chronic bronchitis	◎ <i>S. pneumoniae</i> (≡)	(—)	200 × 3	7	4,200	37.6	35	1.17	4,700	eradicated	good	
			(—)	NF					36.4	45	0.19	5,200			
14	73 M	50	chronic bronchitis	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.3	35	4.86	13,700	unknown	good	
			alcoholic hepatic injury	NF					36.4	18	0.26	5,700			
15	73 M	49	chronic bronchitis	◎ <i>P. aeruginosa</i> (≡) ◎ <i>S. agalactiae</i> (≡)	(—)	200 × 3	7	4,200	37.3	12	2.29	7,200	decreased	good	
			olivo・cerebellar・ponto degeneration	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>S. agalactiae</i> (≡)					37.0	14	<0.26	6,200			
16	76 M	54	chronic bronchitis	◎ <i>H. influenzae</i> (≡)	(—)	200 × 3	7	4,200	37.3	32	4.03	6,900	eradicated	good	
			(—)	NF					36.4	22	1.21	7,200			
17	36 M	57	br. asthma + RTI	NF	(—)	100 × 3	7	2,100	37.3	7	1.40	14,400	unknown	good	
			(—)	NF					36.2	4	0.16	6,900			
18	82 M	46.5	br. asthma + RTI	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	38.0	25	14.7	15,100	unknown	good	
			old tbc	NF					36.3	16	1.43	8,000			
19	67 M	71	br. asthma + RTI	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.6	46	5.93	7,100	unknown	good	GPT↑ (15→43)
			(—)	NF					36.2	10	0.14	6,700			
20	56 F	34	br. asthma + RTI	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.2	25	1.15	8,500	unknown	good	
			(—)	NF					36.3	36	<0.07	8,400			

* before therapy ◎: causative organism NF: normal flora
after therapy RTI: respiratory tract infection

Table 5-3. Clinical results of pazufloxacin treatment

Case no.	Age (yr.) sex	BW (kg)	Diagnosis	Isolated organisms*	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
			Underlying disease & Complication			daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)					Bacterio-logical	Clinical	
21	83 M	48	br. asthma + RTI	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.1	15	0.64	8,700	unknown	good	
			old tbc	NF					36.6	9	<0.26	9,100			
22	17 F	53	br. asthma + RTI	◎ <i>H. influenzae</i> (++)	(—)	200 × 3	7	4,200	37.3	15	1.36	5,000	eradicated	good	
			(—)	—					—	10	<0.26	5,200			
23	66 M	50	pulm. emphysema + RTI	◎ <i>H. influenzae</i> (++)	(—)	200 × 3	7	4,200	37.3	7	1.23	5,300	eradicated	good	
			(—)	NF					36.4	17	<0.26	5,000			
24	73 M	64	bronchiectasis + RTI	◎ <i>S. pneumoniae</i> (++)	(—)	100 × 3	7	2,100	38.2	50	3.23	6,900	persisted	good	
			(—)	<i>S. pneumoniae</i> (++)					36.2	18	1.02	7,400			
25	43 M	65	bronchiectasis + RTI	◎ <i>P. aeruginosa</i> (++)	(—)	100 × 3	7	2,100	37.2	78	9.36	10,500	persisted	good	
			(—)	<i>P. aeruginosa</i> (++)					36.5	36	1.00	8,900			
26	66 M	47	bronchiectasis + RTI	NF	(—)	100 × 3	7	2,100	37.1	11	1.26	4,900	unknown	good	
			cerebral infarction	NF					36.2	6	<0.07	4,500			
27	70 F	37	bronchiectasis + RTI	NF	(—)	100 × 3	7	2,100	37.5	140	4.83	10,600	unknown	good	
			(—)	NF					37.4	48	4.86	10,000			
28	82 M	43	bronchiectasis + RTI	◎ <i>P. aeruginosa</i> (++) ◎ <i>S. aureus</i> (++)	(—)	200 × 3	7	4,200	38.0	47	4.74	6,800	eradicated	good	
			(—)	—					—	38	0.33	4,600			
29	83 F	34	bronchiectasis + RTI	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.1	136	2.92	6,600	unknown	good	
			hypertension	NF					36.8	122	0.91	7,100			
30	61 M	56	bronchiectasis + RTI	◎ <i>M. catarrhalis</i> (++) ◎ <i>K. pneumoniae</i> (++)	(—)	200 × 3	7	4,200	37.8	28	5.14	6,400	eradicated	good	
			(—)	NF					—	23	0.33	4,400			
31	53 F	50	bronchiectasis + RTI	◎ <i>S. aureus</i> (++)	(—)	200 × 3	6	3,200	37.6	58	6.31	5,500	persisted	poor	
			(—)	<i>S. aureus</i> (++)					—	67	6.83	5,700			
32	58 F	36	old tbc + RTI	NF	(—)	100 × 3	7	2,100	38.5	5	1.20	6,400	unknown	good	
			chronic hepatitis	NF					36.5	24	0.08	4,900			
33	64 M	75	old tbc + RTI	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.2	33	1.33	5,100	unknown	good	
			(—)	NF					—	16	<0.26	4,200			
34	69 M	48	old tbc + RTI	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.8	22	1.57	10,300	unknown	good	
			hypertension alcoholic hepatic injury	NF					—	17	<0.26	3,000			
35	90 M	49	lung cancer + RTI	◎ <i>S. aureus</i> (++)	(—)	100 × 3	3	6,300	38.1	145	10.2	6,900	replaced	poor	
			(—)	<i>S. pneumoniae</i> (++)		200 × 3	9		38.0	170	10.8	6,900			
36	86 M	58	lung cancer + RTI	NF	(—)	200 × 3	7	4,200	37.1	40	1.71	7,600	unknown	good	reticulo- cyte (8→15)
			left pleurisy	NF					36.8	15	0.57	6,400			
37	19 F	45	pyelonephritis	◎ <i>S. saprophyticus</i> 10 ⁶ /ml	(—)	100 × 3	7	2,100	37.8	22	2.17	13,400	eradicated	good	eosino ↑ (3→8)
			(—)	(—)					36.2	28	<0.07	8,400			

* before therapy ◎: causative organism NF: normal flora RTI: respiratory tract infection
after therapy

悪に対して本剤を使用したものでCRP、白血球数の改善は得られなかったが、膿性痰の消失など臨床症状の改善が明らかであり有効とした。

症例 28 は *P. aeruginosa* および *S. aureus* が検出され、本剤使用により喀痰が消失したため菌消失とみなした。本剤中止後の経過は極めて良好であった。

症例 30 は *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae* が分離され、除菌され有効であった。

症例 31 は発熱、膿血性痰があり喀痰より *S. aureus* が

分離されたもので、本剤を 6 日間投与するも発熱が持続し、臨床症状、胸部 X 線所見、CRP の改善、菌消失が得られず、無効と判定し他剤にきりかえた。

症例 32~34 までは陳旧性肺結核症の二次感染の 3 例で全例有効であった。症例 32 は低肺機能にて入院管理中の患者に発熱・膿性痰・全身倦怠感が出現したもので、起炎菌は不明であった。

症例 33, 34 も起炎菌は不明であったが、臨床症状の改善、CRP の陰性化がみられた。

Table 6-1. Laboratory findings before and after therapy with pazufloxacin

Case no.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	T. Bil (mg/dl)	Ht. (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Neutro (%)	Eosino. (%)	Direct Coombs	P.T. act (%)
1	2.1	B	38	1.4	23	25	225	1.2	24.2	25.8	8000	67	0	(-)	37
		A	37	1.1	21	23	201	0.7	28.8	20.3	11400	73	0	(-)	60
2	4.2	B	15	0.4	13	14	187	0.3	39.3	22.5	8700	77	4	(-)	>100
		A	15	0.4	17	25	183	0.2	39.5	19.4	6400	63	1	(-)	>100
3	7.2	B	14	0.7	22	17	365	0.7	41.8	11.4	13200	94	0	(-)	43
		A	18	0.7	18	15	339	0.1	38.5	13.9	4800	76	0	(-)	100
4	4.2	B	25	1.3	22	11	194	1.1	34.8	16.7	13000	83	0	(-)	
		A	13	1.0	28	29	144	1.0	35.9	20.2	7600	66	3	(-)	>100
5	4.2	B	31	0.9	17	14	332	0.5	35.3	25.0	7700	80	5	(-)	>100
		A	29	0.9	22	15	346	0.4	33.7	30.2	6800	72	1	(-)	100
6	2.1	B	16	0.7	27	16	206	0.3	36.5	24.9	4200	79	1	(-)	>100
		A	18	0.8	26	16	217	0.3	38.0	25.2	5000	81	3	(-)	>100
7	2.1	B	14	0.8	19	6	289	0.6	35.7	18.8	7600	71	1	(-)	>100
		A	21	0.9	18	5	270	0.4	37.1	22.8	4400	47	6	(-)	100
8	2.1	B	17	1.2	22	15	484	0.5	48.7	20.7	7500	45	4	(-)	>100
		A	21	1.2	22	17	449	0.5	49.5	20.7	7700	62	3	(-)	100
9	2.1	B	20	0.2	39	28	172	0.4	38.4	31.6	11300	86	0	(-)	>100
		A	22	0.2	17	15	165	0.3	35.7	62.6	10200	88	0	(-)	>100
10	2.1	B	16	0.8	18	12	175	0.4	43.2	17.1	5700	75	2	(-)	>100
		A	17	0.8	14	10	178	0.5	41.9	26.2	7100	66	2	(-)	>100
11	4.2	B	23	0.8	21	20	210	0.3	39.5	22.4	7600	66	2	(-)	>100
		A	23	0.7	30	25	227	0.3	41.3	21.0	4200	63	1	(-)	>100
12	4.2	B	14	0.5	14	9	230	0.3	35.4	31.7	8300	78	2	(-)	
		A	14	0.5	27	29	193	0.3	34.8	30.1	5200	63	4	(-)	100
13	4.2	B	11	0.5	18	7	246	0.3	40.2	14.5	4700	73	0	(-)	43
		A	15	0.6	20	10	191	0.4	37.1	18.0	5200	53	0	(-)	>100
14	4.2	B	15	1.0	51	26	289	0.3	34.8	30.1	13700	85	1	(-)	73.9
		A	11	1.0	18	12	218	0.3	32.5	27.1	5700	49	1	(-)	>100
15	4.2	B	23	0.3	11	22	99	0.6	43.2	15.9	7200	72	1	(-)	89.8
		A	16	0.3	11	18	102	0.6	43.2	14.0	6200	63	0	(-)	91.6
16	4.2	B	13	0.8	21	18	250	0.5	42.9	24.7	6900	57	9	(-)	69.4
		A	14	0.9	25	26	261	0.4	42.5	20.6	7200	65	7	(-)	69.4
17	2.1	B	12	0.9	20	15	181	0.6	50.9	22.4	14400	69	8	(-)	>100
		A	12	0.8	17	11	145	0.4	44.1	20.4	6900	47	20	(-)	>100
18	4.2	B	27	1.0	24	21	131	0.7	49.7	18.4	15100	91	0	(-)	>100
		A	23	1.0	27	19	99	0.2	42.7	20.9	8000	68	6	(-)	>100

B: before A: after

症例 35, 36 は肺癌二次感染の 2 例で、有効 1 例、無効 1 例であった。症例 35 は肺癌にて入院管理中で時々、気道感染を反復していたもので喀痰から *S. aureus* が分離されたが、投与後 *S. pneumoniae* に菌交代した。臨床症状、CRP の改善がみられず、胸部 X 線所見の増悪を認めたため無効とした。症例 36 は左胸膜炎の合併例で起炎菌は不明であったが、臨床症状、CRP の改善がみられ有

効であった。

尿路感染症の症例 37 は、発熱、背部痛、下腹部痛が持続し、入院となった腎盂腎炎の患者で、本剤の使用で臨床症状の改善と中間尿より分離された *S. saprophyticus* ($10^6/\text{ml}$) の消失を得、有効であった。

起炎菌判明 18 例の細菌学的効果は消失 8 例、減少または一部消失 3 例、菌交代 3 例、不変 4 例で 61.1% の消

Table 6-2. Laboratory findings before and after therapy with pazufloxacin

Case no.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	T. Bil (mg/dl)	Ht. (%)	Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Neutro (%)	Eosino. (%)	Direct Coombs	P.T. act (%)
19	4.2	B A	19 14	0.9 0.8	27 28	15 43	192 164	0.6 0.2	45.8 41.6	16.7 27.7	7100 6700	80 58	0 1	(-) (-)	>100
20	4.2	B A	16 18	0.6 0.5	22 25	20 26	202 186	0.2 0.2	48.9 47.5	28.5 31.6	8500 8400	59 69	9 7	(-) (-)	>100
21	4.2	B A	28 26	1.0 0.8	15 18	13 13	119 123	0.4 0.9	39.5 42.0	18.5 17.2	8700 9100	83 79	0 2	(-) (-)	100 77.0
22	4.2	B A	13 10	0.6 0.6	20 14	16 11	152 128	0.4 0.2	42.2 42.0	21.2 21.8	5000 5200	58 54	3 4	(-) (-)	100 >100
23	4.2	B A	10 15	0.8 0.9	16 17	11 11	344 299	0.4 0.8	45.0 41.9	30.9 26.4	5300 5000	69 56	0 2	(-) (-)	>100 >100
24	2.1	B A	19 21	0.7 0.7	16 19	12 14	52 52	0.5 0.4	41.8 41.8	19.9 25.0	6900 7400	67 73	3 2	(-) (-)	>100 >100
25	2.1	B A	13 13	0.8 0.9	40 21	66 29	237 248	0.7 0.2	44.2 46.4	21.2 30.6	10500 8900	76 64	2 2	(-) (-)	>100 >100
26	2.1	B A	15 16	1.1 1.1	18 16	15 13	271 252	0.2 0.3	38.6 39.3	23.2 24.3	4900 4500	74 75	1 0	(-) (-)	>100 >100
27	2.1	B A	14 12	0.5 0.5	19 20	10 9	309 276	0.2 0.2	33.4 33.6	55.6 31.2	10600 10000	69 74	0 0	(-) (-)	100 >100
28	4.2	B A	25 22	0.9 0.8	12 13	8 7	393 355	0.5 0.2	34.4 34.0	21.2 21.5	6800 4600	70 59	1 2	(-) (-)	>100 >100
29	4.2	B A	16 17	0.8 0.9	15 16	8 8	162 130	0.3 0.3	33.4 31.9	33.4 35.6	6600 7100	62 66	0 0	(-) (-)	66.2 69.4
30	4.2	B A	13 10	0.8 0.9	22 26	12 19	256 271	0.4 0.3	41.1 42.0	16.2 25.4	6400 4400	68 55	0 0	(-) (-)	>100
31	3.2	B A	13 11	0.6 0.6	17 18	9 9	243 226	0.4 0.3	39.5 37.4	22.0 15.9	5500 5700	58 57	0 0	(-) (-)	81.6 77
32	2.1	B A	19 16	0.6 0.7	31 30	28 22	293 188	0.4 0.3	39.9 41.3	17.4 20.4	6400 4900	73 46	4 1	(-) (-)	>100 >100
33	4.2	B A	16 18	0.8 0.8	22 16	21 15	306 269	0.5 0.5	48.2 44.0	18.8 19.2	5100 4200	74 68	1 3	(-) (-)	>100
34	4.2	B A	19 14	0.8 0.7	31 26	30 26	309 285	1.4 0.5	42.3 39.9	8.9 12.3	10300 3000	83 37	0 3	(-) (-)	>100 86.9
35	6.3	B A	22 25	0.9 1.1	12 14	8 8	201 207	0.5 0.3	23.4 25.5	27.0 33.0	6900 6900	66 72	5 6	(-) (-)	>100 >100
36	4.2	B A	28 19	1.3 1.4	19 14	11 8	279 227	0.7 0.9	43.3 36.2	23.5 23.1	7600 6400	74 69	4 5	(-) (-)	81.6 92.9
37	2.1	B A	12 12	0.6 0.7	14 17	8 9	141 147	0.2 0.2	36.3 37.1	28.5 33.7	13400 8400	78 62	3 8	(-) (-)	>100

B: before A: after

失率であった。

S. aureus 1株(症例 28), *S. saprophyticus* 1株(症例 37), *H. influenzae* 3株(症例 16, 22, 23), *S. pneumoniae* 2株(症例 8, 13), *P. aeruginosa* 2株(症例 9, 28), *S. marcescens* 1株(症例 5), *M. catarrhalis* 1株(症例 30), *K. pneumoniae* 1株(症例 30)はいずれも消失したが, *S. aureus* 2株(症例 9, 31), *S. pneumoniae* 1株(症例 24), *P. aeruginosa* 3株(症例 6, 15, 25), *S. agalactiae* 2株(症例 5, 15)は残存した。また, 症例 1 の *A. xylosoxidans* は *Acinetobacter* sp. に, 症例 7 の *H. influenzae* は *S. pneumoniae*, 症例 35 の *S. aureus* は *S. pneumoniae* に, それぞれ菌交代した。

2) 副作用

副作用は特になく, 臨床検査成績上 GPT の上昇(症例 19), 好酸球増多(症例 37), 網状赤血球の上昇(症例 36)をそれぞれ 1 例で認めたが, いずれも軽度のものであった。GPT は再検にて正常化しており, 網状赤血球および好酸球は再検されていないが, 好酸球は実数で $672/\text{mm}^3$ と上昇し, いずれも本剤との関連は否定できず関係あるかもしれないとした。症例 34 の肝機能異常は基礎疾患によるものであり, 症例 17 で好酸球が 8% から 20% に上昇しているが, 基礎疾患の気管支喘息によるものと考え, 異常変動としなかった。

Ⅲ. 考 察

PZFX 200mg を腎機能正常者に空腹時経口投与した際の 24 時間後までの累積尿中回収率は 87.2% であり²⁾ PZFX の主たる排泄経路は腎と考えられる。また高齢化社会に伴い高齢者の感染症に PZFX が投与される機会が多くなると考えられる。一方, 呼吸器感染を繰り返す患者の中には腎疾患の合併や加齢に伴う腎機能の低下を認める症例が多く, このような患者の治療にあたっては腎機能障害の程度にそった投与量, 投与方法の検討が必要となる。そこで我々は腎機能障害患者を含めた高齢の患者に本剤を投与して薬物動態を検討した。血中濃度の peak 値は Ccr が 81.6, 63.9, 16.8 ml/min の症例で, それぞれ 3.39(投与 1 時間後), 4.37(投与 3 時間後), 5.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (投与 3 時間後)であり, 腎機能障害が高度になるにつれ高値を示したが Ccr が 7.0 ml/min と特に低い患者では 2.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低値であった。腎機能障害の程度が高度になるに従い PZFX の血中濃度の低下が緩徐となり, 血中濃度半減期($T_{1/2}$)は Ccr が 81.6, 63.9, 16.8 および 7.0

ml/min の症例でそれぞれ 4.21, 8.13, 7.05 および 10.81 時間と著しく延長し, AUC もそれぞれ 12.42, 33.51, 61.42, 53.03 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と増大する傾向がみられた。一方 24 時間後までの尿中回収率はそれぞれ 65.1, 73.2, 71 および 12.1% と特に高度な障害例で明らかな低下を認めた。臨床第 I 相試験²⁾にて PZFX 200mg 食後経口投与における健常人の $T_{1/2}$, AUC, 24 時間後までの尿中回収率はそれぞれ 1.88 時間, 8.00 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, 80.6% であり, 我々の成績と比べると, 本剤の特徴である投与後速やかに高い血中濃度が得られ, 尿中に速やかに排泄されるとする体内動態に, 腎機能の低下が及ぼす影響が大であると考えられた。以上のことから腎機能の低下に伴い PZFX は腎からの排泄が障害され, 血中に長く滞留することを示しており, 臨床使用の際に使用間隔の考慮が必要となり, 指標として Ccr が適すると考えられる。

呼吸器感染症 36 例および尿路感染症 1 例に使用した結果は有効 34 例無効 3 例で, 全体の有効率は 91.9% であり, 肺炎では 5 例中 4 例有効, 80% の有効率, 慢性気道感染症では 31 例中 29 例有効, 有効率 93.5% と高い有効率を得た。下気道感染症の主たる原因菌である *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* に対しては優れた, また *S. pneumoniae* には若干見劣りする抗菌力(MIC_{50} 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を示すも, 内服後速やかに高い血中濃度が得られ喀痰中への移行も比較的良好³⁾であることなどから妥当な結果といえよう。副作用は臨床的には特にみられず, 検査成績上 3 例で異常を認めたが, いずれも軽度なもので重篤なものは全くみられず安全に使用できる薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37:384~392; 1993
- 2) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Tai M, Nakagawa S and Tsuda H: Pharmacokinetics and safety of T-3761 in healthy volunteers. 32nd ICAAC, Anaheim, California, Oct. 11~14, 1992
- 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

Clinical pharmacology and efficacy of pazufloxacin

Nobuki Aoki, Yoshimaru Usuda, Yutaka Koda and Tetsuya Takasawa

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

Nobuto Wakabayashi, Seiichi Hayashi, Yoichi Kourakata and Isao Nitta

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

Yasuo Honma and Nobuko Kitamura

Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied a newly developed oral quinolone antimicrobial agent, pazufloxacin (PZFX), and obtained the following results

1) Serum and urinary levels of PZFX were determined after oral administration of PZFX 200 mg to 4 aged patients with renal dysfunction. The decrease of serum concentrations of PZFX were correlated with the severity of renal dysfunction (Ccr: 81.6, 63.9, 16.8 and 7.0 ml/min). $T_{1/2}$ was prolonged (4.21, 8.13, 7.05 and 10.81 hours), and $AUC_{0-\infty}$ was increased (12.42, 33.51, 61.42 and 53.03 $\mu\text{g/ml}$) with the severity of renal dysfunction. The urinary recovery rates of PZFX were 65.1, 73.2, 71, and 12.1% within the first 24 hrs, with the lowest rate seen in a patient with severe renal dysfunction. PZFX was administered to 36 patients with respiratory tract infection and 1 with urinary tract infection. Clinical response was good in 34 and poor in 3, and the efficacy rate of 91.9%. Laboratory tests revealed elevation of GPT in 1, eosinophilia in 1 and a rise of reticulocyte. However, these findings were slight, and no adverse reaction caused by the drug was observed.