

## Pazufloxacinの基礎的ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討

川村純生・宮本潤子・大坪孝和・平 和茂・朝野和典・古賀宏延・河野 茂・原 耕平  
長崎大学医学部第二内科\*

松田淳一・伊折文秋・賀来満夫  
長崎大学医学部附属病院検査部細菌室

奥野一裕・福島喜代康・岡 六四・杉山秀徳・副島佳文・渡辺 尚  
長崎大学医学部第二内科関連施設

新規ニューキノロン系経口抗菌薬pazufloxacin (PZFX) について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株16菌種515株について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX) と比較検討した。その結果、本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、良好な抗菌活性が認められた。

2. 体内濃度：4例において本剤200mgを、1例において100mgを食後に1回経口投与した時の血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。200mg投与の4例においては、最高血中濃度は2～4時間後に1.80～3.20 $\mu$ g/mlを示し、最高喀痰中濃度は2～5時間後に0.57～1.09 $\mu$ g/gに達し、100mg投与の1例においては2時間後に血中濃度は2.23 $\mu$ g/ml、喀痰中濃度は0.24 $\mu$ g/gを示し、良好な喀痰中移行性が示唆された。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症患者14例および尿路感染症患者1例に対して本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。呼吸器感染症14例中、著効2例、有効10例、無効2例で、有効率は85.7%であった。尿路感染症の1例は著効であった。臨床検査値異常としては、GOT, GPTの上昇と、およびBUN, s-Crの上昇が各1例に認められたが、いずれも軽度であり、本剤投与終了後速やかに改善し、本剤の安全性が確認された。また、副作用は全例で認められなかった。

**Key words** : PZFX, 抗菌力, 喀痰内移行濃度, 呼吸器感染症

富山化学工業株式会社および株式会社ミドリ十字は、nalidixic acid (NA) がマウス脳室内投与で痙攣誘発死を示さないこと、およびGABA受容体阻害作用を示さないこと等の性質に着目して、7位に抗菌活性に優れた1-アミノシクロプロピル基を有する新しい経口用ニューキノロン系合成抗菌薬であるpazufloxacin (PZFX) を開発した。本剤は、グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して、広範囲な抗菌スペクトラムを有するとともに、他のニューキノロン薬に比べて、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される。また選択毒性に優れ、中枢神経系ならびに循環器系に対する作用が弱いという特徴を有する<sup>1-5)</sup>。

今回我々は本剤に対する基礎的検討として、各種細菌に対する本剤の*in vitro*の抗菌力を測定した。また、臨床的検討として呼吸器感染症患者14例および尿路感染症患者1例に本剤を投与し、その臨床的效果ならびに副作用

について検討し、併せて本剤投与後の血中および喀痰中濃度を測定した。

### I. 材料および方法

1. 抗菌力：長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種臨床材料より分類された、グラム陽性菌5菌種189株 [*Streptococcus pyogenes* 30株, *Streptococcus pneumoniae* 31株, *Staphylococcus epidermidis* 32株, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 32株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 32株, *Enterococcus faecalis* 32株], およびグラム陰性菌11菌種326株 [*Haemophilus influenzae* 31株, *Moraxella catarrhalis* 32株, *Escherichia coli* 32株, *Klebsiella pneumoniae* 32株, *Enterobacter cloacae* 32株, *Morganella morganii* 32株, *Proteus mirabilis* 18株, *Proteus vulgaris* 22株, *Citrobacter freundii* 31株, *Pseudomonas aeruginosa* 32株, *Acinetobacter anitratus* 32株] の計515株を用いて、PZFXおよび

\*〒852 長崎市坂本1丁目7-1

他3薬剤[ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX)]の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、比較検討した。MICの測定はMIC2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し、接種菌量は10<sup>6</sup>CFU/mlとなるように調整した。なお本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法との間には極めて良好な相関性が認められている<sup>9)</sup>。

2. 血中および喀痰中濃度

長崎大学医学部第二内科およびその関連施設において、平成4年7月から平成5年6月の間に入院した呼吸器感染症患者で同意の得られた5例(肺炎2例、急性気管支炎1例、びまん性汎細気管支炎1例、アスペルギルス膿胸1例)において、4例に200mg、1例に100mgを食後経口投与し、投与前および投与後1～12時間後にかけて適時静脈血を採血した。また、喀痰は投与開始後、すべての喀出痰を1時間ごとに、8時間後まで採取した。これら

の血清中および喀痰中の本剤の濃度をHPLCを用いて測定した。

3. 臨床的検討

長崎大学医学部第二内科およびその関連施設において、平成4年3月から平成5年6月の間に入院および外来を受診した呼吸器および尿路感染症患者で、同意の得られた15例(男性9例、女性6例)を対象とした。症例の内訳は、肺炎8例、急性気管支炎1例、気管支拡張症1例、中葉症候群に伴った二次感染1例、陳旧性肺結核に伴った二次感染1例、肺クリプトコッカス症に伴った二次感染1例、塵肺に伴った二次感染1例、腎盂腎炎1例であった。投与方法は1日300mg～600mgを分3で内服させ、投与期間は6～16日、総投与量は3.2～9.2gであった。臨床効果の判定は、本剤投与前後における、咳嗽や発熱等の自他覚症状、白血球数、CRP、血沈、胸部X線等の検査所見を参考として、総合的に著効(excellent)、有効(good)、や

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

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)		
		range	50%	90%
<i>S. pyogenes</i> (30)	pazufloxacin	0.06～4	1	2
	ofloxacin	0.5～4	1	1
	norfloxacin	0.5～16	2	2
	ciprofloxacin	0.25～2	0.5	1
<i>S. pneumoniae</i> (31)	pazufloxacin	1～16	2	2
	ofloxacin	1～16	1	2
	norfloxacin	2～16	4	8
	ciprofloxacin	0.5～4	1	2
<i>S. epidermidis</i> (32)	pazufloxacin	0.12～8	0.25	4
	ofloxacin	≦0.03～32	0.5	8
	norfloxacin	0.5～>64	1	>64
	ciprofloxacin	0.12～>64	0.25	16
<i>S. aureus</i> [MSSA] (32)	pazufloxacin	0.12～16	0.25	0.25
	ofloxacin	0.25～32	0.5	1
	norfloxacin	0.5～>64	1	16
	ciprofloxacin	0.12～64	0.25	2
<i>S. aureus</i> [MRSA] (32)	pazufloxacin	0.12～64	4	64
	ofloxacin	0.25～>64	8	64
	norfloxacin	1～>64	32	>64
	ciprofloxacin	0.25～>64	8	>64
<i>E. faecalis</i> (32)	pazufloxacin	1～64	2	4
	ofloxacin	1～>64	2	4
	norfloxacin	2～>64	8	16
	ciprofloxacin	0.5～>64	1	2
<i>H. influenzae</i> (31)	pazufloxacin	≦0.03～0.25	≦0.03	≦0.03
	ofloxacin	≦0.03	≦0.03	≦0.03
	norfloxacin	≦0.03～0.12	≦0.03	0.06
	ciprofloxacin	≦0.03～0.06	≦0.03	≦0.03
<i>M. catarrhalis</i> (32)	pazufloxacin	≦0.03～0.12	0.06	0.06
	ofloxacin	0.06～0.5	0.12	0.12
	norfloxacin	0.12～1	0.25	0.5
	ciprofloxacin	≦0.03～0.25	0.06	0.06

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

や有効(fair), 無効(poor)の4段階にて判定した。

## Ⅱ. 成績

### 1. 抗菌力

各種細菌に対する本剤および他3薬剤の抗菌活性の成績をMIC域, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>値でTable 1に示した。グラム陽性菌では, *S. pyogenes*に対してはMIC域は0.06~4 $\mu$ g/mlで, MIC<sub>90</sub>値は2 $\mu$ g/mlでOFLXやCPFXより劣るもののNFLXと同等であった。*S. pneumoniae*に対してはMIC域は1~16 $\mu$ g/mlで, MIC<sub>90</sub>値は2 $\mu$ g/mlであり, OFLXやCPFXと同等でNFLXよりも優れていた。*S. epidermidis*に対してはMIC域は0.12~8 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値は4 $\mu$ g/mlで, 他の3薬剤よりも2~16倍優れていた。MSSAに対するMIC域は0.12~16 $\mu$ g/mlで, MIC<sub>90</sub>値は0.25 $\mu$ g/mlであり, 他の3薬剤よりも4~64倍優れていた。

MRSAに対する本剤のMIC域は0.12~64 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>値は64 $\mu$ g/mlであり, 他の薬剤と同様に耐性菌が多くみられた。*E. faecalis*に対してはMIC域は1~64 $\mu$ g/mlで, MIC<sub>90</sub>値は4 $\mu$ g/mlであり, CPFXには劣るものの, OFLXと同等で, NFLXよりも4倍優れていた。

グラム陰性菌では, *H. influenzae*に対してはMIC域が $\leq 0.03$ ~0.25 $\mu$ g/mlで, MIC<sub>90</sub>値は $\leq 0.03$  $\mu$ g/mlであり, OFLXやCPFXと同等で, NFLXより優れていた。*M. catarrhalis*に対してはMIC域が $\leq 0.03$ ~0.12 $\mu$ g/mlで, MIC<sub>90</sub>値は0.06 $\mu$ g/mlであり, CPFXと同等で他の2薬剤よりも2~8倍優れていた。*E. coli*に対してはMIC域が $\leq 0.06$ ~16 $\mu$ g/mlで, MIC<sub>90</sub>値は0.25 $\mu$ g/mlであり, CPFXと同等で, OFLXやNFLXよりは優れていた。*K. pneumoniae*に対してはMIC域が $\leq 0.06$ ~0.25 $\mu$ g/mlで,

Table 1-2. Antibacterial activities of pazufloxacin and other antibiotics against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu$ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>E. coli</i> (32)	pazufloxacin	$\leq 0.06 \sim 16$	$\leq 0.06$	0.25
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 64$	$\leq 0.06$	0.5
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim > 128$	$\leq 0.06$	0.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 32$	$\leq 0.06$	0.25
<i>K. pneumoniae</i> (32)	pazufloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.25$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	ofloxacin	0.12 ~ 1	0.12	0.25
	norfloxacin	0.12 ~ 1	0.12	0.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.25$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
<i>E. cloacae</i> (32)	pazufloxacin	$\leq 0.06 \sim 1$	$\leq 0.06$	0.25
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 2$	0.12	1
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim 4$	0.12	0.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 1$	$\leq 0.06$	0.12
<i>M. morgani</i> (32)	pazufloxacin	$\leq 0.06 \sim 16$	$\leq 0.06$	2
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 128$	0.12	16
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim 128$	$\leq 0.06$	16
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 64$	$\leq 0.06$	8
<i>P. mirabilis</i> (18)	pazufloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.12$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 1$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.5$	$\leq 0.06$	0.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.25$	$\leq 0.06$	0.12
<i>P. vulgaris</i> (22)	pazufloxacin	$\leq 0.06 \sim 16$	$\leq 0.06$	16
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.12	> 128
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim > 128$	$\leq 0.06$	> 128
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim > 128$	$\leq 0.06$	128
<i>C. freundii</i> (31)	pazufloxacin	$\leq 0.06 \sim 64$	0.25	1
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.5	4
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.25	2
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 64$	0.12	1
<i>P. aeruginosa</i> (32)	pazufloxacin	$\leq 0.06 \sim 8$	0.5	2
	ofloxacin	0.12 ~ 32	2	16
	norfloxacin	0.12 ~ 64	1	8
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 8$	0.25	4
<i>A. anitratus</i> (32)	pazufloxacin	0.12 ~ 8	0.25	0.5
	ofloxacin	0.12 ~ 4	0.25	0.5
	norfloxacin	1 ~ 32	2	4
	ciprofloxacin	0.12 ~ 4	0.12	0.25

MIC<sub>90</sub>値は $\leq 0.06\mu\text{g/ml}$ で、CPFXと同等、他の2薬剤よりも4倍以上優れていた。*E. cloacae*に対してはMIC域が $\leq 0.06\sim 1\mu\text{g/ml}$ で、MIC<sub>90</sub>値は $0.25\mu\text{g/ml}$ であり、CPFXよりは劣っていたが、他の2薬剤よりも2~4倍優れていた。*M. morgani*に対してはMIC域が $\leq 0.06\sim 16\mu\text{g/ml}$ で、MIC<sub>90</sub>値は $2\mu\text{g/ml}$ であり、他の3薬剤よりも4~8倍優れていた。*P. mirabilis*に対してはMIC域が $\leq 0.06\sim 0.12\mu\text{g/ml}$ で、MIC<sub>90</sub>値は $\leq 0.06\mu\text{g/ml}$ であり、OFLXと同等でNFLXやCPFXより2~4倍以上優れていた。*P. vulgaris*に対してはMIC域が $\leq 0.06\sim 16\mu\text{g/ml}$ で、MIC<sub>90</sub>値は $16\mu\text{g/ml}$ であり、他の3薬剤よりも8倍優れていた。*C. freundii*に対してはMIC域が $\leq 0.06\sim 64\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>値は $1\mu\text{g/ml}$ で、CPFXと同等で、他の2薬剤よりも2~4倍優れていた。

*P. aeruginosa*に対してはMIC域が $\leq 0.06\sim 8\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>値は $2\mu\text{g/ml}$ で、他の3薬剤よりも2~8倍優れていた。また、*A. anitratus*に対してはMIC域が $0.12\sim 8\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>値は $0.5\mu\text{g/ml}$ であり、CPFXより劣るが、OFLXと同等で、NFLXよりも8倍優れていた。

2. 血中および喀痰中濃度

呼吸器感染症患者5例の血中および喀痰中濃度の測定値をTable 2に示し、さらに、200mgを単回投与された4例についてはFig. 1にその結果を図示した。100mg投与の1例においては2時間後に血中濃度は $2.23\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中濃度は $0.24\mu\text{g/g}$ を示し、200mg投与の4例においては、最高血中濃度は2~4時間後に $1.80\sim 3.20\mu\text{g/ml}$ であり、最高喀痰中濃度は2~5時間後に $0.57\sim 1.09\mu\text{g/g}$ に達した。

3. 臨床的検討

15例の臨床成績をTable 3に示し、総合的な効果判定をTable 4に示した。呼吸器感染症患者14例中著効2例、有効10例、無効2例であり、臨床効果判定可能な14例中

有効以上は12例で有効率は85.7%であった。疾患別有効率を見てみると、肺炎は8例中7例が有効以上で、急性気管支炎、気管支拡張症、中葉症候群に伴った二次感染、陈旧性肺結核に伴った二次感染、および肺クリプトコッカス症に伴った二次感染の各1例もすべて有効以上であった。無効例が2例みられたが、症例2は塵肺例で*S. pneumoniae*へ菌交代し、症例13は起炎菌不明の肺炎症例で、ともに炎症所見や臨床症状の改善がみられなかったために無効とした。また、腎盂腎炎の1例は著効であった。

細菌学的効果をTable 5に示した。起炎菌が同定でき

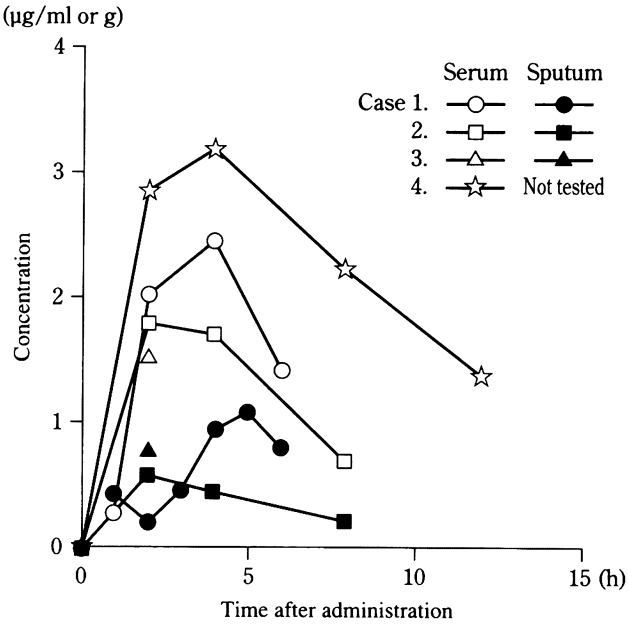


Fig. 1. Serum and sputum concentrations of pazufloxacin after a single oral administration of 200 mg.

Table 2. Serum and sputum concentrations of pazufloxacin

Dose (mg)	Case No.	Age (yr)	Sex	BW (kg)	Sample	Time after administration (hr)							
						0	1	2	3	4	5	6	12
200	1	69	M	43	serum			0.28	2.05				
					sputum			0.43	0.19	0.46	0.96	1.09	0.79
	2	52	M	42	serum	<0.02		1.80		1.71			0.69
					sputum	<0.03		0.57		0.44			0.20
	3	74	M	60	serum			1.53					
					sputum			0.78					
	4	70	M	37.5	serum	<0.02		2.86		3.20			2.24
					sputum								1.39
100	5	81	F	35	serum	0.10		2.23					
					sputum			0.24					

serum: ( $\mu\text{g/ml}$ )  
sputum: ( $\mu\text{g/g}$ )

Table 3. Clinical and bacteriological effect of pazufloxacin

Case no.	Age (yr) Sex Wt (kg)	Clinical diagnosis	Doses (mg) (days) Total (g)	Bacteriology	BT (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	ESR (mm/1 h)	Response		Side effects, remarks
									bacteriological	clinical	
1	37/f 53	acute bronchitis	100 × 3 (14) 4.2	NF ↓ NF	37.2 ↓ 36.8	3,700 ↓ 4,700	1.16 ↓ 0.08	76 ↓ 62	unknown	good	—
2	74/m 60	pneumoconiosis + infection	200 × 3 (6) 3.2	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	39.0 ↓ 38.1	9,600 ↓ 14,600	5~5.9* ↓ ≥ 6	36 ↓ 85	replaced	poor	—
3	40/m 57	bronchiectasis	200 × 3 (13) 7.8	NF ↓ NF	35.8 ↓ 36.8	7,500 ↓ 6,700	0.75 ↓ 0.30	67 ↓ 25	unknown	good	S-GOT (21→64) S-GPT (16→109)
4	74/m 45	cryptococcosis + infection	200 × 3 (16) 9.2	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	38.6 ↓ 36.6	10,300 ↓ 8,900	39.45 ↓ 18.29	146 ↓ 137	decreased	good	—
5	85/m	old pulmonary tuberculosis + infection	100 × 3 (14) 4.2	<i>H. influenzae</i> ↓ —	37.2 ↓ 36.3	11,000 ↓ 8,600	5~5.9* ↓ 0	94 ↓ 18	eradicated	excellent	—
6	63/f 50	middle lobe syndrome + infection	100 × 3 (14) 4.2	NF ↓ NF	36.2 ↓ 36.2	7,100 ↓ 4,300	13.20 ↓ 0.09	107 ↓ 68	unknown	good	—
7	22/f 48	pneumonia	200 × 3 (14) 8.4	NF ↓ NF	37.0 ↓ 36.0	10,300 ↓ 6,300	4.22 ↓ 0.68	ND	unknown	good	—
8	75/m 64	pneumonia	200 × 3 (14) 8.4	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	36.8 ↓ 36.0	9,100 ↓ 6,200	1.4 ↓ <0.3	146 ↓ 115	eradicated	excellent	—
9	74/m 36	pneumonia	100 × 3 (14) 4.2	NF ↓ NF	38.8 ↓ 36.5	11,040 ↓ 6,600	1.37 ↓ 0.27	30 ↓ 68	unknown	good	—
10	35/f 49	pneumonia	100 × 3 (14) 4.2	<i>H. influenzae</i> ↓ —	37.6 ↓ 36.3	10,200 ↓ 5,500	7.57 ↓ 0.10	24 ↓ 15	eradicated	good	—
11	74/m 48	pneumonia	100 × 3 (14) 4.2	<i>S. marcescens</i> ↓ —	37.6 ↓ 35.3	12,600 ↓ 6,900	5.41 ↓ 0.77	106 ↓ ND	eradicated	good	—
12	62/m 45	pneumonia	100 × 3 (14) 4.2	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	36.3 ↓ 36.0	6,600 ↓ 7,400	15.2 ↓ 0.20	62 ↓ 38	persisted	good	—
13	81/f 35	pneumonia	100 × 1 (1) 200 × 3 (8) 4.9	NF ↓ NF	37.4 ↓ 36.7	11,300 ↓ 13,500	3~3.9* ↓ 5~5.9	115 ↓ 141	unknown	poor	—
14	70/m 37.5	pneumonia	100 × 3 (14) 200 × 1 4.3	NF ↓ NF	39.5 ↓ 36.2	12,200 ↓ 7,100	0.13 ↓ 0.16	40 ↓ 43	unknown	good	BUN (16.0→28.9) S-Creatinine (1.02→1.51)
15	67/f 49	pyelonephritis	200 × 3 (14) 8.2	<i>E. coli</i> ↓ —	38.9 ↓ ND	11,900 ↓ 6,500	≥ 6* ↓ 0	93 ↓ ND	eradicated	excellent	—

NF: normal flora ND: not done \*CRP (mm): No. 2, 5, 13, 15

たのは8症例で、6株が分離された。*H. influenzae*は3株分離され、すべて除菌された。*S. aureus*は1例分離され、*S. pneumoniae*への菌交代が認められた。*S. pneumoniae*は1例分離されたが、存続した。総合的な細菌学的効果は8株中6株が消失し、消失率は75%であった。

#### 4. 副作用

Table 3の右端のカラムに、各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。副作用はとくに認められなかった。臨床検査値異常としてはGOT, GPTの上昇、およびBUN, s-Crの上昇が、各1例に認められた。しかし、いずれの異常値も軽度かつ一過性であり、重篤な症状を呈した症例は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

PZFXは新キノロン系合成抗菌薬で、幅広い抗菌スペクトルを有する。とくに、好気性のグラム陽性菌やグラム陰性菌に対しては既存の新キノロン系薬剤に比べ、より強い抗菌力を持つことが特徴である。本剤の抗菌活性に関する我々の検討でも良好な成績が得られ、グラム陽性菌のMSSA, *S. epidermidis*では他の3薬剤 (OFLX, NFLX, CPFX) より優れた成績であった。また急性の呼

吸器感染症の主要起炎菌である*S. pneumoniae*に対してはOFLX, CPFXと同等でNFLXよりは優れていた。他の菌株に対してはCPFXと同等かやや劣る成績であった。

グラム陰性菌ではとくに*M. morganii*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*では4薬剤中最も優れた抗菌力を示し、他の菌株に対してもCPFXとほぼ同等の良好な成績であった。

また、喀痰中への移行は200mg投与された4例の最高喀痰中濃度は0.57~1.09 $\mu$ g/gであり、良好な移行性が認められた。

呼吸器感染症および尿路感染症患者15例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、86.7%という高い有効率を認めた。また細菌学的効果では、*S. pneumoniae*の存続が1例、および同菌への菌交代が認められた1例を除き、良好な除菌効果が認められ、前述の抗菌力および喀痰移行の成績を反映したものと考えられた。

副作用としてはとくに認められず、臨床検査値異常として肝機能異常、腎機能異常が各1例にみられた。しかし、重篤な経過を呈した例はなく、本剤の安全性が示唆された。

以上述べたごとく、PZFXは安全性も高く、グラム陽

Table 4. Clinical effect of pazufloxacin classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute bronchitis	1		1			1/1
Bronchiectasis	1		1			1/1
Middle lobe syndrome + infection	1		1			1/1
Cryptococcosis + infection	1		1			1/1
Old pulmonary tuberculosis + infection	1	1				1/1
Pneumoconiosis + infection	1				1	0/1
Pneumonia	8	1	6		1	7/8
Subtotal	14	2	10		2	12/14 (85.7)
Pyelonephritis	1	1				1/1
Total	15	3	10		2	13/15 (86.7)

Table 5. Bacteriological effect of pazufloxacin classified by clinical isolates

Clinical isolates	No. of cases	Bacteriological effect					Eradication rate*
		eradicated	decreased	replaced	persisted	unknown	
<i>S. pneumoniae</i>	1				1		0/1
<i>S. aureus</i>	1			1			1/1
<i>E. coli</i>	1	1					1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1				0/1
<i>H. influenzae</i>	3	3					3/3
<i>S. marcescens</i>	1	1					1/1
Normal flora or not done	7	0	0	0	0	7	
Total	15**	5	1	1	1	7	6/8

\* (Eradicated + Replaced)/(No. of cases—Unknown) \*\* Including U.T.I. (1)

性菌だけでなく、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対し、CPFXと同等の抗菌力を有することからも、呼吸器感染症の治療において、きわめて有用性の高い優れた抗菌薬であることが示唆された。

### 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) Goto S, Takahashi H, Miyazaki S, Kaneko Y and Yamaguchi K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new fluoroquinolone. 33rd ICAAC, New Orleans, Louisiana, Oct. 17 ~ 20, 1993
- 3) 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
- 4) Fukuoka Y, Ikeda Y, Noumi T, Minami S and Hayakawa H: T-3761, a novel pyridonecarboxylic acid, its pharmacokinetics and safety in experimental animals. 30th ICAAC, Atlanta, Georgia, Oct. 21 ~ 24, 1990
- 5) 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
- 6) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法(MIC 2000)による細菌感受性試験. Chemotherapy 30: 1515 ~ 1516, 1989

## Basic and clinical studies of pazufloxacin in respiratory infections

Sumio Kawamura, Junko Miyamoto, Takakazu Ohtsubo, Kazushige Taira, Kazunori Tomono,  
Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine  
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki-shi 852, Japan

Junichi Matsuda, Fumiaki Iori and Mitsuo Kaku  
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Kazuhiro Okuno, Kiyoyasu Fukushima, Rokushi Oka, Hidenori Sugiyama, Yoshifumi Soejima  
and Takashi Watanabe

Affiliated Hospital of the Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Basic and clinical studies were performed on a new quinolone antimicrobial agent for oral use, pazufloxacin (PZFX). The results were as follows.

1. Antimicrobial activity: The minimal inhibitory concentrations of PZFX against 515 clinical isolates including 16 different species were measured and compared with those of ofloxacin, norfloxacin and ciprofloxacin. PZFX showed good antimicrobial activity against gram-positive and-negative bacteria.

2. Blood and sputum concentrations: A single dose of 200 mg and 100 mg of PZFX was orally administered after a meal to 4 patients and 1 patient, respectively. The blood and sputum concentrations of PZFX were measured by high pressure liquid chromatography. In 4 patients given 200 mg, the peak concentrations in blood and sputum were 1.80 ~ 3.20  $\mu\text{g/ml}$  at 2 ~ 4 hours after administration and 0.57 ~ 1.09  $\mu\text{g/g}$  at 2 ~ 5 hours, respectively, suggesting that PZFX had good penetration into sputum.

3. Clinical efficacy: PZFX was administered to 14 patients with respiratory infections and 1 patient with urinary tract infections, and its clinical efficacy and side effects were investigated. The efficacy rate was 85.7% in the respiratory infection group (excellent in 2, good in 10, and poor in 2). Abnormal findings in clinical testing were mild elevation in GOT and GPT, and in BUN and s-Cr in 1 patient each. These abnormal changes improved after completion of treatment, and the safety of PZFX was confirmed. No side effects were observed.