

## 新規経口キノロン薬pazufloxacinの外科臨床治験

森本 健・木下博明・中谷守一  
大阪市立大学医学部第二外科\*

上田隆美  
服部中央病院外科

藤本幹夫  
市立藤井寺市民病院外科

平田早苗#  
大阪市立城北市民病院外科  
(\*現 大阪市立総合医療センター外科)

大森国雄  
東住吉森本病院外科

外科的感染症29例にpazufloxacin (PZFX) を使用するとともに胆道疾患の6例および乳腺疾患の14例について体内動態を検討し、以下の結果を得た。

胆嚢炎あるいは胆石・胆嚢炎にて手術を受けた2例で本薬剤200mg1回経口投与後3.3, 3.5時間で採取された胆嚢組織内濃度は2.2 $\mu$ g/g, 1.4 $\mu$ g/g, 胆嚢胆汁内濃度は27.4 $\mu$ g/ml, 1.0 $\mu$ g/ml, 血清中濃度は1.1 $\mu$ g/ml, 1.8 $\mu$ g/mlであった。胆嚢胆汁中にPZFX glucuronide体がPZFX未変化体と同レベルで認められた。

総胆管結石あるいは胆管炎でT-tubeドレナージ中の症例2例, 胆管炎あるいは胆管炎・胆嚢炎に対するENBD中の症例2例で本薬剤200mg1回経口投与後, 血清中濃度は1~4時間後にピークレベル1.1~5.0 $\mu$ g/ml, 胆汁中濃度は2~5時間後にピークレベル2.3~15.6 $\mu$ g/mlであった。胆汁中でPZFX glucuronide体が2~4時間後にPZFX未変化体と同レベルで認められた。

乳腺疾患14例に本剤100mg1回経口投与後, 皮膚内濃度は, 投与後0.9~2.4時間で0.2~3.7 $\mu$ g/g, 乳腺組織中濃度は投与後0.9~2.1時間で0.3~1.1 $\mu$ g/g, 皮下脂肪中濃度は投与後1.1~2.4時間で0.1~0.7 $\mu$ g/g, 血清中濃度は投与後1.1~2.5時間で0.4~1.9 $\mu$ g/mlであった。

臨床効果は29例で著効13例, 有効9例, やや有効5例, 無効2例で, 有効率は76%であった。

細菌学的効果は21例で評価され, 消失18例, 減少1例, 菌交代1例, 不変1例で消失率は90%であった。分離菌別細菌学的効果は36株中, 消失34株, 減少1株, 不変1株で, 消失率94%であった。

MIC判定が行われた38株では全て6.25 $\mu$ g/ml以下であり, 0.39 $\mu$ g/ml以下の株が71% (27/38) を占めた。

そのうち消失状況の判定が行われた32株では, 消失率94%, MIC $\leq$ 0.024~6.25 $\mu$ g/mlであった。

副作用及び臨床検査値異常は認められなかった。

臨床効果有効率は76%となったもののPZFXは胆嚢壁・胆汁・皮膚・乳腺への良好な移行状況, 細菌学的効果消失率(90%)が高いことならびに副作用, 臨床検査値異常のないことなど, 経口可能な外科疾患に用いて有用性が期待できる薬剤である。

**Key words** : Quinolones, Pazufloxacin, Surgical infections, Skin and soft tissue infections

## I. はじめに

Pazufloxacin (PZFX)は富山化学工業(株)総合研究所で創製され、(株)ミドリ十字と共同開発されたニューキノロン薬である。光学活性なbenzoxazine骨格の10位に従来のニューキノロン薬とは異なり、新しく炭素-炭素結合でアミノシクロプロピル基を有し、抗菌スペクトルが広く、高い血中濃度が得られるという特徴を有する。本薬剤は高い血中濃度下においても安全性が確保されること、その中でも特に中枢毒性に注意されて設計された薬剤である。

今回我々は、本薬剤を外科領域感染症に対して使用する機会を得たのでその成績を報告するとともに、動物実験では十分に検討がなされなかった胆嚢組織・胆嚢胆汁・皮膚・乳腺・皮下脂肪への移行をヒトについて検討したので合わせて報告する。

## II. 胆嚢組織・胆汁・乳腺(皮膚, 腺組織, 皮下脂肪)移行に関する検討

## 1. 対象と方法

1992年12月から1993年7月の間に大阪市立大学医学部附属病院第二外科およびその関連施設において胆嚢・胆汁あるいは乳腺組織への移行を検討した。

胆嚢壁・胆嚢胆汁の採取は胆嚢摘出術予定患者に開始時に本薬剤を投与して実施した。また胆汁採取は総胆管結石に対するT-tubeドレナージ施行患者あるいは胆管炎に対するENBD施行患者もしくはT-tubeドレナージ施行患者に本薬剤を投与し経時的に採取した。乳腺組織の採取は乳腺疾患患者に本薬剤を投与し皮膚, 皮下脂肪, 血

液と共に採取した。

投与方法は、胆嚢・胆汁移行試験では200mgを、乳腺移行試験に対して100mgを1回経口投与した。

検体中PZFXの濃度測定はHPLC法を用い、PZFX glucuronide体の濃度は胆汁試料のアルカリ処理によるPZFXの総量とPZFXの未変化体との差として算定した。

HPLC測定条件はカラム: ST ODS-II (島津テクノロジー) 4.6mmφ×15cm, プレカラム: STR ODS-II (島津テクノロジー) 4.6mmφ×5cm, カラム温度: 室温(25°), 検出: UV330nm, 流速: 1ml/min, 溶離液: アセトニトリル90ml, 0.2Mリン酸緩衝液(pH7) 50ml, 水860mlに硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム6.8gを混和したものをを用いた。測定は富山化学工業(株)にて実施した。

なお、本試験は、患者の自由な意志に基づく書面あるいは口頭による同意を得たのち遂行された。

## 2. 結果

## 1) 胆嚢組織・胆汁移行

胆嚢組織・胆汁移行の検討対象となった6例についてその背景因子をTable 1-1に示した。症例bにAST(GOT), ALPの上昇が手術前に、症例cにALT(GPT)の上昇, 症例dにALP, T-Bil, D-Bilの上昇, 症例b\*にAST, ALT, ALP, BUNの上昇が胆汁採取前に認められた。

今回2例は手術時の胆嚢壁・胆嚢胆汁移行, 4例は経時的胆汁移行の検討対象とした。手術標本採取例の検体内濃度についてはTable 2-1に示した。検体は薬剤投与後3.3, 3.5時間に採取され、胆嚢組織においてはPZFX

Table 1-1. Background of patients in pharmacokinetic study for bile or gallbladder

Case	Age (yr.) Sex BW (kg)	Disease, route of bile obtained	RBC × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	Ht %	WBC × 10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup>	PLT × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	T-bil mg/dl	AST (GOT), IU	ALT (GPT), IU	ALP KAU	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
a	52 M 84	Cholecystitis, gallbladder	540	16.7	49.7	88	22.9	0.8	13	11	6.3	8	0.9
b	77 F 45	Cholecystitis and cholelithiasis, gallbladder	418	11.8	35.8	130	21.3	0.7	37	26	15.9	13	1.0
c	70 M 60	Choledocholithiasis, T-tube	382	12.0	36.1	64	19.3	0.6	27	40	12.6	12	1.1
d	51 M 52	Cholangitis, ENBD	355	11.0	32.1	26	10.7	3.2	18	26	13.6	12	0.6
e	51 F 48	Cholangitis, cholecystitis, ENBD	429	13.2	40.1	53	27.7	0.6	14	16	11.7	16	0.7
b*	77 F 42	Cholangitis, T-tube	443	12.2	38.0	91	34.5	0.9	57	64	14.7	27	0.8

Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; PLT, platelet count; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; S-Cr, serum creatinine; ENBD, endoscopic nasobiliary drainage; b\*, 16 days after cholecystectomy

は2.2 $\mu$ g/g, 1.4 $\mu$ g/g, 胆嚢胆汁においてはPZFXは27.4 $\mu$ g/ml, 1.0 $\mu$ g/ml, PZFX glucuronide体はPZFX換算で27.0 $\mu$ g/ml, 0.3 $\mu$ g/ml, 血清においてはPZFXは1.1 $\mu$ g/ml, 1.8 $\mu$ g/mlの濃度測定結果であった。

経時的胆汁移行については, Table 2-2に結果を示した。PZFXは血清では投与後1~4時間後にピークレベルとなり1.1~5.0 $\mu$ g/ml, 8時間後では0.3~1.0 $\mu$ g/ml, 胆汁では2~5時間後にピークレベルとなり, 2.3~15.6 $\mu$ g/

ml, 8時間後では1.2~3.9 $\mu$ g/mlを示した。PZFX glucuronide体は胆汁で投与後2~4時間後にピークレベルとなり, PZFX換算で2.5~15.1 $\mu$ g/mlの結果であった。

## 2) 皮膚・乳腺・皮下脂肪移行

検討対象となった14例についてその背景因子をTable 1-2に示した。本薬剤投与前の肝機能・腎機能は全例正常であったが, 症例pに白血球および血小板の減少が, 症例gに赤血球減少が認められた。

Table 1-2. Background of patients in pharmacokinetic study for pazufloxacin

Case	Age (yr.) Sex BW (kg)	Disease	RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	WBC $\times 10^2/\text{mm}^3$	PLT $\times 10^4/\text{mm}^3$	AST (GOT), IU	ALT (GPT), IU	ALP IU	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
f	65 F 46	Breast cancer	453	14.1	42.2	45	22.3	33	39	266	15	0.6
g	53 F 42	Mastopathy	333	11.5	34.8	47	13.3	21	16	174	18	0.5
h	19 F 55	Fibroadenoma	525	15.2	45.3	78	22.3	17	14	164	10	0.7
i	52 F 60	Intraductal papilloma	444	13.5	31.9	37	25.1	23	18	131	17	0.6
j	27 F 42	Fibroadenoma	434	13.1	38.4	53	19.3	19	13	109	15	0.5
k	46 F 50	Breast cancer	372	11.5	33.8	43	18.5	20	9	94	12	0.4
l	45 F 56	Fibroadenoma	436	10.6	33.8	39	28.0	18	47	158	11	0.6
m	78 F 51	Intraductal papilloma	468	14.5	41.3	62	21.0	21	24	183	17	0.7
n	36 F 41	Subareolar mastitis	379	12.5	36.2	71	28.1	14	9	139	9	0.9
o	41 F 61	Lipoma	417	12.6	36.3	47	22.3	18	14	130	14	0.8
p	55 F 48	Lymphadenitis	373	10.4	32.1	21	8.8	34	20	359	14	0.5
q	47 F 61	Breast cancer	432	10.6	32.9	75	40.4	24	24	129	15	0.6
r	24 F 46	Fibroadenoma	404	12.1	35.7	47	23.9	10	14	77	12	0.6
s	43 F 46	Breast cancer	358	12.7	37.0	44	20.9	34	34	110	9	0.5

Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; PLT, platelet count; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; S-Cr, serum creatinine

また濃度測定結果をTable 2-3に示した。PZFXの皮膚内濃度は投与後0.9～2.4時間で0.2～3.7 $\mu\text{g/g}$ 、乳腺組織中濃度は投与後0.9～2.1時間で0.3～1.1 $\mu\text{g/g}$ 、皮下脂肪中濃度は投与後1.1～2.4時間で0.1～0.7 $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は投与後1.1～2.5時間で0.4～1.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

### Ⅲ. 臨床的検討

#### 1. 対象と方法

1992年10月から1993年6月までに大阪市立大学医学部第二外科および関連施設に入院あるいは通院加療された外科的感染症29例にPZFXを投与し、臨床効果、細菌学的効果、および安全性を検討した。

PZFXは1回100～200mg、1日2～3回、3日以上投与するのを原則として各種外科領域感染症の治療を行った。

臨床効果判定は大阪市立大学第二外科の経口抗菌薬用感染症治療効果判定基準に従った。すなわち、

著効：投与開始3日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、

有効：4、5日で2/3以上の炎症症状が消失した場合、

やや有効：5日以内には2/3に達しないものの、7日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、

無効：全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合

とした(Table 3)。

細菌学的効果は病巣から分離された菌の消長をもって消失、菌交代、減少、不変の4段階で評価した。なお、排膿がなくなるなど治癒軽快により、菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失、治療終了時に起炎菌が分離コロニー数において減少した場合あるいは一部菌の消失した場合は減少、治療開始時の起炎菌がすべて菌の消失した場合は減少、治療開始時の起炎菌がすべて消失し、別種の菌が分離された場合は菌交代とした。

分離菌の本薬剤に対するMICは日本化学療法学会標準法により測定した<sup>1-3)</sup>。

臨床検査は、原則として投与前7日から投与開始後1日後までに行われた検査を投与前の検査として、投与開始後3日から投与終了後7日後までに行われた検査を投与後の検査として採用した。

臨床検査値については基本的には日本化学療法学会の抗菌薬による副作用、臨床検査異常の判定基準<sup>4)</sup>に準じて行い、判定基準のないものについては

異常→異常上昇

前値に対して後値が200%以上の変動

正常→異常上昇

後値が正常値上限の120%以上の変動

正常→正常のうち有意な変動

の様に個々について判定した。

なお、本試験も体内動態試験同様患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とし、書面ないし、口頭による同意

Table 2-1. Levels ( $\mu\text{g/ml}$  or  $\mu\text{g/g}$ ) of pazufloxacin with its glucuronide in serum, bile and gallbladder after oral administration of 200 mg

Case	Drug	Sampling time (h)	Gallbladder	Bile	Serum
a	pazufloxacin pazufloxacin glucuronide*	3.3	2.2	27.4 27.0	1.1
b	pazufloxacin pazufloxacin glucuronide*	3.5	1.4	1.0 0.3	1.8

\* Glucuronide of pazufloxacin estimated by alkaline-hydrolysis

Table 2-2. Levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) of pazufloxacin with its glucuronide in serum and bile after oral administration of 200 mg

Case	Drug and glucuronide	0 h (0 h)	1 h (0-1 h)	2 h (1-2 h)	3 h (2-3 h)	4 h (3-4 h)	5 h (4-5 h)	6 h (5-6 h)	7 h (6-7 h)	8 h (7-8 h)
c	Serum pazufloxacin		ND*2	ND*2		2.8		1.6		1.0
	Bile pazufloxacin		ND*1	ND*1	ND*1	8.4	9.4	4.6	5.7	3.2
	pazufloxacin glucuronide		ND*1	ND*1	ND*1	15.1	12.5	6.7	7.3	6.0
d	Serum pazufloxacin	ND*2	0.6	1.5	1.1	0.5		0.7		0.3
	Bile pazufloxacin	ND*1	ND*1	2.3	0.4	2.2		1.2		
	pazufloxacin glucuronide	ND*1	ND*1	3.6	0.6	1.5		1.1		
e	Serum pazufloxacin	ND*2	ND*2	ND*2	1.1	0.8		0.7		0.7
	Bile pazufloxacin	ND*1	0.3	0.3	1.0	2.6		2.6		1.2
	pazufloxacin glucuronide	ND*1	ND*1	ND*1	1.4	2.5		1.0		0.9
b*	Serum pazufloxacin	ND*2	5.0	4.2		2.4		1.3		0.8
	Bile pazufloxacin	ND*1	ND*1	3.8	15.6	10.7	8.0	6.1	4.4	3.9
	pazufloxacin glucuronide	ND*1	ND*1	2.6	11.9	6.3	5.6	4.0	3.7	2.6

b\*, 16 days after cholecystectomy; ND\*1,  $\leq 0.05$  and traces negative; ND\*2,  $\leq 0.05$  but traces positive

を得たのち遂行された。

## 2. 結果

臨床効果評価可能症例は29例(男性16例, 女性13例)で, 年齢は21~82歳平均 $50.8 \pm 18.1$ 歳で, 体重の測定された26例の平均は $56.5 \pm 12.1$ kgであった。薬剤の投与期間は3~13日平均 $7.0 \pm 2.4$ 日, 総投与量は0.8~7.8g 平均 $3.1 \pm 1.9$ gの結果であった。以下これらの症例につ

いて評価した。各症例ごとの要約はTable 4に示した。

### 1) 臨床効果

疾患別の臨床効果はTable 5-1に示した。疾患別の臨床効果判定が行われた29例では著効13例(45%), 有効9例, やや有効5例, 無効2例, 有効率76%の結果であった。一次性の胆管炎1例では無効, percutaneous trans-hepatic cholangiodrainage (PTCD) 中の胆管炎2例では有

Table 2-3. Levels ( $\mu\text{g/ml}$  or  $\mu\text{g/g}$ ) of pazufloxacin in serum and breast (skin, gland, fat) after oral administration of 100 mg

Case	Sampling time (h)	Serum	Breast		
			skin	gland	fat
f	1.2	1.6	1.4		
g	1.4	0.4	0.2	0.3	0.1
	1.3				
h	1.1	0.7	0.7	1.0	
	2.2				
i	0.9	0.8	1.4		
	1.6				
j	1.5	1.4	0.3	1.1	
	1.1				
k	1.0	0.9	3.7	0.7	
	1.7				
	1.6				
l	1.4	0.8	0.5	1.1	0.2
	2.2				
	2.1				
	2.1				
m	2.1	1.9	1.2		0.4
	1.5				
n	1.5	0.7	1.1	0.8	
	1.4				
	1.3				
o	1.0	1.0	1.8		
	1.4				
p	1.2	1.2	0.4		0.7
	2.5				
q	2.4	1.5	1.4	0.7	
	1.7				
	1.3				
r	1.2	0.7	0.4	0.4	
	1.8				
	1.7				
s	1.5	1.4	0.4		0.2
	1.8				
	1.4				

Table 3. Grading of response after treatment with pazufloxacin

Day of judgement*	**Signs improved/total signs (%)		
	$\geq 67$	17~66	0~16
0~3	Excellent	No assessment	No assessment
4~5	Good	Fair	No assessment
6~7	Fair	Fair	Poor
$\geq 8$	Poor	Poor	Poor

\*Day after treatment began, \*\*total number of signs was 3~6.

Table 4. Details about patients treated with pazufloxacin

Case no.	Age (yr.)	Sex	Disease site (related surgery) underlying disease complication	Severity	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated after end	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects, Abnormal laboratory test result
1	81	F	Cholangitis cholelithiasis choledochal stricture	Moderate	Could not be tested ↓ Could not be tested		0.2 × 3	3	1.8	Unknown	Poor	—
2	64	M	Cholangitis PTCD cholangioma	Moderate	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	3.13 3.13	0.2 × 3	7	4.2	Decreased	Good	—
3	62	F	Cholangitis PTCD stomach ca. liver & LN meta. obstructive jaundice	Mild	ND ↓ NT		0.1 × 2	8	1.4	Unknown	Good	—
4	64	M	Infected atheroma back	Moderate	<i>Staphylococcus aureus</i> CNS ↓ Wound was healed	0.20 0.39	0.2 × 3	7	4.2	Eradicated	Good	—
5	32	M	Infected atheroma nuchal region	Moderate	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ Wound was healed	0.39	0.1 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	—
6	32	M	Infected atheroma rt auricle	Moderate	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ Wound was healed		0.2 × 3	7	4.2	Eradicated	Excellent	—
7	65	F	Infected atheroma back	Moderate	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ ND	0.20	0.2 × 3	5	3.0	Eradicated	Excellent	—
8	41	M	Infected atheroma lt lower axilla	Moderate	CNS <i>Prevotella</i> sp. ↓ Wound was healed	0.20 0.20	0.2 × 3	12	7.2	Eradicated	Good	—
9	62	M	Infected atheroma, occipital region, diabetes mellitus	Moderate	CNS ↓ NT	0.39	0.2 × 3	5	3.0	Unknown	Excellent	—
10	50	M	Infected atheroma lt auricle	Moderate	<i>Propionibacterium</i> sp. ↓ Wound was healed	0.78	0.2 × 3	8	4.8	Eradicated	Excellent	—
11	74	M	Furuncle, nuchal region cerebral infarction diabetes mellitus	Moderate	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	0.20	0.2 × 3	7	4.2	Persisted	Poor	—
12	27	F	Furuncle, lt thigh	Moderate	CNS <i>Prevotella bivia</i> ↓ Wound was healed	0.20 3.13	0.1 × 2	7	1.4	Eradicated	Excellent	—
13	24	M	Subdermal abscess, buttock	Moderate	CNS <i>Staphylococcus epidermidis</i> ↓ Wound was healed	0.39 0.39	0.2 × 3	5	3.0	Eradicated	Excellent	—
14	30	M	Subdermal abscess, rt buttock	Moderate	CNS ↓ Wound was healed	0.39	0.2 × 2	5	2.0	Eradicated	Excellent	—
15	49	F	Paronychia, lt thumbs' head	Moderate	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> CNS <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ Wound was healed	≤ 0.024 ≤ 0.024 3.13 6.25 0.20	0.1 × 2	7	1.4	Eradicated	Excellent	—

Table 4. Continued

16	56	F	Subareolar mastitis lt	Moderate	ND ↓ Wound was healed		0.1 × 3	10	3.0	Unknown	Fair	—
17	50	F	Subareolar mastitis lt	Moderate	<i>γ-Streptococcus</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i> ↓ Wound was healed	3.13 0.39	0.2 × 2	7	2.8	Eradicated	Good	—
18	36	F	Subareolar mastitis lt	Moderate	<i>Prevotella bivia</i> ↓ Wound was healed	0.78	0.1 × 2	4	0.8	Eradicated	Excellent	—
19	24	F	Subareolar mastitis lt	Moderate	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> ↓ Wound was healed	0.78 1.56	0.1 × 3	7	2.0	Eradicated	Good	—
20	21	F	Subareolar mastitis lt	Moderate	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ↓ Wound was healed		0.1 × 2	7	1.4	Eradicated	Excellent	—
21	31	M	Periproctal abscess	Moderate	<i>Morganella morganii</i> <i>Escherichia coli</i> ↓ NT	≤ 0.024 0.05	0.1 × 3	7	2.1	Unknown	Fair	—
22	49	M	Periproctal abscess liver cirrhosis	Moderate	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Veillonella parvula</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0.024 3.13 0.10	0.2 × 3	7	4.2	Replaced	Fair	—
23	55	M	Periproctal abscess	Mild	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ NT	≤ 0.024 ≤ 0.024	0.2 × 3	13	7.8	Unknown	Fair	—
24	44	M	Po wound infection lower midline resection (of colon & hepatoma)	Mild	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ NT	0.39	0.1 × 3	7	2.1	Unknown	Good	—
25	67	F	Po wound infection lower midline (colectomy) sigmoid colon ca.	Mild	NT ↓ Wound was healed		0.2 × 3	5	3.0	Unknown	Fair	—
26	81	M	Po wound infection upper midline (cholecystectomy) cholelithiasis hypertension	Mild	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ Wound was healed	0.39	0.2 × 3	5	3.0	Eradicated	Excellent	—
27	82	M	Po wound infection upper midline (cholecystectomy) cholelithiasis hypertension	Mild	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ Wound was healed	0.20	0.1 × 3	3	0.9	Eradicated	Excellent	—
28	67	F	Po wound infection lower midline (colectomy) sigmoid colon ca.	Mild	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ Wound was healed	0.39	0.2 × 3	13	7.8	Eradicated	Excellent	—
29	53	F	Po wound infection upper midline (cholecystectomy) liver cirrhosis liver cyst	Moderate	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ Wound was healed	0.39	0.1 × 3	7	2.1	Eradicated	Good	—

NT, not tested; ND, not detected; PTCd, percutaneous trans-hepatic cholangiodrainage; ca., cancer;  
LN, lymphnode; meta., metastasis; CNS, Coagulase-negative staphylococci

効2例, 感染性粉瘤7例では著効4例, 有効3例, 癰2例では著効1例, 無効1例, 皮下膿瘍2例では著効2例, 爪周囲炎1例では著効, 乳腺炎5例では著効2例, 有効2例, やや有効1例, 肛門周囲膿瘍3例ではやや有効3例, 術後の創感染6例では著効3例, 有効2例, やや有効1例の結果であった。

起炎菌の分離状態別の臨床効果はTable 5-2に示した。菌を検出しなかった症例4例では有効1例, やや有効2例, 無効1例, 単独菌感染13例では著効9例, 有効3例, 無効

1例, 有効率92%, 2菌種感染9例では著効2例, 有効5例, やや有効2例, 有効率78%, 3菌種以上の感染3例では著効2例, やや有効1例の結果であった。

重症度別の臨床効果はTable 5-3に示した。軽症7例では著効3例, 有効2例, やや有効2例, 有効率71%, 中等症22例では著効10例(45%), 有効7例, やや有効3例, 無効2例, 有効率77%の結果であった。

1日投与量別の臨床効果はTable 5-4に示した。200mg投与5例では著効4例, 有効1例, 300mg投与7例では著

Table 5-1. Clinical efficacy in different infections

Disease	Number of patients with clinical efficacy of:				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Cholangitis				1	1
Cholangitis PTCD		2			2
Infected atheroma	4	3			7
Furuncle	1			1	2
Subdermal abscess	2				2
Paronychia	1				1
Subareolar mastitis	2	2	1		5
Periproctal abscess			3		3
Po wound infection	3	2	1		6
Total	13 (45%)	9	5	2	29 (Efficacy rate 76%)

PTCD, cholangitis during percutaneous trans-hepatic cholangiodrainage; po, event occurred postoperatively

Table 5-2. Clinical efficacy in single or mixed infections

No. of strains isolated	Number of patients with clinical efficacy of:				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Not detected		1	2	1	4
One	9	3		1	13
Two	2	5	2		9
Three or more	2		1		3
Total	13 (45%)	9	5	2	29

Table 5-3. Clinical efficacy by severity of infections

Severity	Number of patients with clinical efficacy of:				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	3	2	2		7
Moderate	10 (45%)	7	3	2	22
Total	13 (45%)	9	5	2	29

Table 5-4. Clinical efficacy by daily dose administered

Daily dose (g)	Number of patients with clinical efficacy of:				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
0.2	4	1			5
0.3	1	4	2		7
0.4	1	1			2
0.6	7	3	3	2	15
Total	13 (45%)	9	5	2	29

効1例、有効4例、やや有効2例、400mg投与2例では著効1例、有効1例、600mg投与15例では著効7例、有効3例、やや有効3例、無効2例であった。細菌の分離状態別、重症度別、1日投与量と奏効率との間に相関を認めなかった。

## 2) 細菌学的効果

起炎菌の分離状態別の細菌学的効果をTable 6-1に示した。起炎菌の分離状態別の細菌学的効果判定の行われた21例では消失18例(86%)、減少1例、菌交代1例、不変1例、消失率90%の結果であった。単独菌感染11例では消失10例(91%)、不変1例、2菌種感染7例では消失6例、減少1例、3菌種以上の感染3例では消失2例、菌交代1例の結果であった。

分離菌別の細菌学的効果はTable 6-2に示した。分離菌別の細菌学的効果判定が行われた36株では消失34株、減少1株、不変1株、消失率94%の結果であった。Staphylococcus aureus 3株では消失2株、不変1株、Staphylococcus epidermidis 3株では消失3株、Coagulase-negative staphylococci (CNS) 6株では消失6株、 $\gamma$ -Strepto-

coccus 1株では消失、Enterococcus faecalis 2株では消失2株、Corynebacterium sp. 1株では消失、Peptostreptococcus anaerobius 2株では消失2株、Peptostreptococcus asaccharolyticus 1株では消失、Peptostreptococcus magnus 1株では消失、Peptostreptococcus micros 1株では消失、Peptostreptococcus sp. 1株では消失、Propionibacterium sp. 1株では消失、Escherichia coli 2株では消失2株、Klebsiella pneumoniae 1株では消失、Pseudomonas aeruginosa 5株では消失4株、減少1株、Bacteroides fragilis 1株では消失、Prevotella bivia 2株では消失2株、Prevotella sp. 1株では消失、Veillonella parvula 1株では消失の結果であった。

グラム陽性好気性球菌では15/16(94%)、グラム陽性嫌気性菌では7/7、グラム陰性好気性菌では7/8、グラム陰性嫌気性菌では5/5の消失であった。

## 3) 分離菌種別のMIC

治療開始時の分離菌に対するPZFXのMIC( $\mu\text{g/ml}$ )についてTable 7-1, 7-2に示した。

分離菌別のMICはTable 7-1に示した。分離菌別のMIC判定が行われた38株では $\leq 0.024\mu\text{g/ml}$  6株、 $0.05\mu\text{g/ml}$

Table 6-1. Bacteriological response in single or mixed infections

No. of strains isolated	Number of patients with bacteriological response of:				
	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Total
One	10 (91%)			1	11
Two	6	1			7
Three or more	2		1		3
Total	18 (86%)	1	1	1	21

(Eradication rate 90%)

Table 6-2. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium isolated at start	Number of strains with bacterial response of:			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Total
Staphylococcus aureus	2		1	3
Staphylococcus epidermidis	3			3
Coagulase-negative staphylococci	6			6
$\gamma$ -Streptococcus	1			1
Enterococcus faecalis	2			2
Corynebacterium sp.	1			1
Peptostreptococcus anaerobius	2			2
Peptostreptococcus asaccharolyticus	1			1
Peptostreptococcus magnus	1			1
Peptostreptococcus micros	1			1
Peptostreptococcus sp.	1			1
Propionibacterium sp.	1			1
Escherichia coli	2			2
Klebsiella pneumoniae	1			1
Pseudomonas aeruginosa	4	1		5
Bacteroides fragilis	1			1
Prevotella bivia	2			2
Prevotella sp.	1			1
Veillonella parvula	1			1
Total	34 (94%)	1	1	36

1株, 0.10 $\mu$ g/ml 1株, 0.20 $\mu$ g/ml 8株, 0.39 $\mu$ g/ml 11株 (29%), 0.78 $\mu$ g/ml 3株, 1.56 $\mu$ g/ml 1株, 3.13 $\mu$ g/ml 6株, 6.25 $\mu$ g/ml 1株の結果であった。CNS 7株では0.20 $\mu$ g/ml 2株, 0.39 $\mu$ g/ml 4株, 3.13 $\mu$ g/ml 1株,  $\gamma$ -Streptococcus 1株は3.13 $\mu$ g/ml, *E. faecalis* 2株では3.13 $\mu$ g/ml 1株, 6.25 $\mu$ g/ml 1株, *P. aeruginosa* 5株では0.20 $\mu$ g/ml 1株, 0.39 $\mu$ g/ml 3株, 3.13 $\mu$ g/ml 1株, *B. fragilis* 1株では3.13 $\mu$ g/ml 1株, *P. bivia* 2株では0.78 $\mu$ g/ml 1株, 3.13 $\mu$ g/ml 1株であった。MIC 0.39 $\mu$ g/mlの層に11株29%が分布し, 3.13 $\mu$ g/ml以下の株が37株97%を占めた。

分離菌とMICによる消失状況はTable 7-2に示した。

消失状況の判定が行われた32株では30株が消失し, 消失率94%であった。

存続した株は, *S. aureus* 1株 (MIC 0.20), *P. aeruginosa* 1株 (MIC 3.13)のみであった。MICの如何にかかわらず細菌は消失した。

#### 4) 副作用および臨床検査値の異常変動

本薬剤投与期間中に副作用と考えられる自覚的症狀は認められなかった。

臨床検査は投与前後で14例に実施された (Table 8)。投与後にPZFXによると考えられる異常変動を示した症例はなかった。

Table 7-1. Minimum inhibitory concentration ( $\mu$ g/ml) of pazufloxacin for bacteria isolated at start of treatment

Bacterium isolated at start	No. of strains	No. of strains inhibited by MIC ( $\mu$ g/ml) of:								
		$\leq 0.024$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	4				3	1				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2					2				
Coagulase-negative staphylococci	7				2	4			1	
$\gamma$ -Streptococcus	1								1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2								1	1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1				1					
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1						1			
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1					1				
<i>Peptostreptococcus micros</i>	1							1		
<i>Propionibacterium</i> sp.	1							1		
<i>Escherichia coli</i>	4	3	1							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2								
<i>Morganella morganii</i>	1	1								
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5				1	3			1	
<i>Bacteroides fragilis</i>	1								1	
<i>Prevotella bivia</i>	2						1		1	
<i>Prevotella</i> sp.	1				1					
<i>Veillonella parvula</i>	1			1						
Total	38	6	1	1	8	11	3	1	6	1
						(29%)				

Table 7-2. Bacteriological eradication at the MIC ( $\mu$ g/ml) of pazufloxacin for various strains

Bacterium isolated at start	No. of strains eradicated by after/No. of strains isolated at start									Total
	$\leq 0.024$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	
<i>Staphylococcus aureus</i>				2/3						2/3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>					2/2					2/2
Coagulase-negative staphylococci				2/2	3/3			1/1		6/6
$\gamma$ -Streptococcus								1/1		1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>								1/1	1/1	2/2
<i>Corynebacterium</i> sp.				1/1						1/1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>						1/1				1/1
<i>Peptostreptococcus magnus</i>					1/1					1/1
<i>Peptostreptococcus micros</i>							1/1			1/1
<i>Propionibacterium</i> sp.						1/1				1/1
<i>Escherichia coli</i>	2/2									2/2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1									1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1/1	3/3			0/1		4/5
<i>Bacteroides fragilis</i>								1/1		1/1
<i>Prevotella bivia</i>						1/1		1/1		2/2
<i>Prevotella</i> sp.				1/1						1/1
<i>Veillonella parvula</i>			1/1							1/1
Total	3/3		1/1	7/8	9/9	3/3	1/1	5/6	1/1	30/32 (94%)

Table 8. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with pazufloxacin

Case no.		RBC × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Hb g/dl	Ht %	WBC × 10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup>	Eos %	PLT × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	AST (GOT) IU	ALT (GPT) IU	ALP KAU* IU	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
1	B	351	11.6	34.6	79	5	12.8	50	65	29.9*	7	0.6
	A	351	11.7	34.5	75	6	13.8	40	57	34.0*	6	0.7
2	B	460	15.1	42.3	162	0	26.9	35	30	455	78.3	2.4
	A	487	15.6	45.7	149	1	19.5	38	32	469	39.0	1.2
3	B	329	9.4	26.6	57		29.4	45	65		8	0.6
	A	321	9.0	26.4	63	0	38.7	16	26	334	6	0.6
5	B	435	13.6	41.6	100		19.3	16	15	138	19	0.5
	A											
6	B	591	18.0	56.0	64		22.0	21	23	144	13	0.9
	A	600	18.0	57.0	57		23.0	27	26	150	14	0.9
7	B	457	13.6	42.9	53		25.0	12	16	128	23	0.7
	A	447	13.5	41.5	47		23.5	15	18	114	17	0.6
8	B	474	15.5	44.1	83	3	10.6	35	30	154	17.6	0.9
	A											
9	B	454	13.9	41.2	52	3	23.0	12	10	121	26.6	1.9
	A											
10	B	516	16.1	47.3	85	4	20.1	20	29	151	10.2	0.8
	A	506	15.8	46.9	83	3	21.1	35	20	154	12.3	0.9
11	B	407	12.6	36.7	74		15.9	11	11	233	10	0.7
	A	377	11.3	34.7	71		19.2	22	25	285	10	0.7
12	B	487	16.2	46.6	117		29.0	17	12		6	0.7
	A	485	15.3	46.4	69	8	29.7	15	12	159	8	0.9
14	B	475	14.8	41.6	104	1	24.9	19	13	88	11.4	0.8
	A											
15	B	396	12.0	35.2	54	5	28.6	25	26	81	15	0.7
	A	390	11.9	34.5	47	0	31.2	25	21	79	13	0.7
16	B	478	15.4	45.0	38	1	24.2	15	8	172	14.4	0.5
	A	465	15.1	43.9	39	2	24.3	16	9	171	13.6	0.6
17	B	461	14.5	41.5	56	1	20.3	30	39	180	14.8	0.5
	A	426	13.5	38.0	55	3	29.2	29	44	163	15.7	0.5
18	B	379	12.5	36.2	71	1	28.1	14	9	139	9	0.9
	A	366	12.0	35.2	42	0	26.3	14	10	127	9	1.0
19	B	433	14.3	41.3	66	0	21.3	14	9	126	11	0.7
	A											
20	B	394	12.4	35.9	71		23.5	15	12		14	0.7
	A											
21	B	414	13.6	43.3	94.7	3	13.8	33	38	10.0*	6.5	0.6
	A											
24	B	400	11.3	37.2	32	3	27.0	28	21	217	11	0.5
	A											
26	B	405	12.8	39.2	74	2	23.2	21	12			
	A	401	12.4	38.2	68	3	22.8	14	8			
28	B	403	12.2	36.9	44	0	22.9	16	7	116	16.6	0.5
	A											
29	B	337	10.5	30.5	34	7	23.0	40	61	202	8	0.7
	A	344	10.5	32.1	43	5	19.1	43	43	198	13	0.7

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; Hb, hemoglobin; Ht, hematocrit; S-Cr, serum creatinine; PLT, platelet count; Eos, eosinophilic granulocyte

### Ⅲ. 考 察

PZFXは高い血中濃度下においても安全性が確保されること、その中でも特に中枢毒性に注意されて設計された薬剤である。PZFXは従来のニューキノロン薬に比べその最高血中濃度は高く、一方血中濃度半減期は短く尿中回収率が高いという特徴を有する<sup>9)</sup>。抗菌力はtosufloxacin (TFLX) より劣るもののMBCとMICの差は小さく耐性株の出現頻度は低く<sup>6)</sup>、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* マウス感染肺実験ではofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFV), TFLXなどより優れた効果がみられること<sup>7)</sup>が報告されている。

今回、PZFXは200mg単回経口投与で胆嚢組織への移行は1.4, 2.2 $\mu\text{g/g}$ であったが、胆嚢胆汁への移行は1.0, 27.4 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に認められた。経時的に検討した胆汁中移行についてもピークレベルが2.3~15.6 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に認められた。

これら所見と臨床的検討ではPTCD中の胆管炎には奏効したが一次性的胆管炎には無効で、新薬シンポジウム時、胆嚢炎・胆管炎の有効率が86.7%であった<sup>9)</sup>ことより、経口可能で閉塞性の軽度の胆管炎には有用性が期待できる。ニューキノロンの胆汁移行性について先に我々は長時間作用性ニューキノロンであるfleroxacin (FLRX)<sup>8)</sup>が胆汁中へ200mg単回投与で2~4時間または4~6時間後ピークレベル3.50~7.30 $\mu\text{g/ml}$ , sparfloxacin (SPFX)<sup>9)</sup>が300mg単回投与で4~10時間後ピークレベル8.4~16.7 $\mu\text{g/ml}$ と良好な胆汁移行を示したと報告しているが、これらについての胆道感染症に対する臨床効果は検討していない。

半減期が4~5時間のOFLX, CPFV, TFLXの胆嚢組織、胆汁への移行は200mg単回投与で胆嚢組織内濃度はOFLX 1.26~5.42 $\mu\text{g/g}$ <sup>10)</sup>, CPFV 1.01~3.44 $\mu\text{g/g}$ <sup>11)</sup>, 胆嚢胆汁内濃度はOFLX 4.56~14.8 $\mu\text{g/ml}$ <sup>10)</sup>, CPFV 0.71~9.45 $\mu\text{g/ml}$ <sup>11)</sup>経時的に測定した胆汁内濃度のピークレベルは、OFLX<sup>12)</sup> 4.1~4.6 $\mu\text{g/ml}$ , CPFV<sup>13)</sup> 1.9~5.5 $\mu\text{g/ml}$ , TFLX<sup>14)</sup>の場合300mg単回投与で0.5~6.3 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている。それぞれ新薬シンポジウム時における胆道感染症に対する臨床効果はOFLX 86.7%<sup>15)</sup>, CPFV 77.8%<sup>16)</sup>, TFLX 83.1%<sup>17)</sup>であることより胆道感染症に対してPZFXは半減期は短くても移行および臨床効果の両方の観点から従来のニューキノロン薬とほぼ同等の効果を示すと考えられる。

皮膚・軟部組織感染症に対する皮膚組織への薬剤移行は、抗菌力とともに治療効果の重要な要因である。

PZFXの乳腺疾患における皮膚移行は、100mg単回経口投与0.9~2.4時間後で0.2~3.7 $\mu\text{g/g}$ とバラツキはあるものの、1.0 $\mu\text{g/g}$ 以上移行する症例が14例中7例に認められ、また14例中4例がほぼ同時に計測した血清中レベルを上回っており良好な移行性を示した。

皮膚移行については我々は先にSPFX<sup>9)</sup>が300mg単回投与で2.8~7.3時間後皮膚中濃度が計測不能レベルから5.9 $\mu\text{g/g}$ までの大きなバラツキはあるものの11例中8例までが同時に計測された血漿中レベルを上回っていることを報告している。また、酒井らはCPFV<sup>18)</sup>が200mg単回投与で0.8~3.0時間後計測不能レベルから2.1 $\mu\text{g/g}$ までの皮膚内濃度を示し21例中4例で同時に計測した血漿レベルを上回っていると報告している。

皮膚移行について皮膚組織対血中レベルの比はこれらの報告と比較した場合、PZFXはSPFXに劣るものの、CPFVより大きい。しかし皮膚移行の良好なSPFXでさえも皮膚に1.00 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度の移行が認められたのは11例中4例であり、この点から比較するとPZFXの皮膚移行は良好といえる。

外科領域におけるニューキノロン薬の乳腺炎に対する臨床効果は、levofloxacin (LVFX) 0/5<sup>19)</sup>, CPFV 70.0%<sup>18)</sup>, SPFX 66.7%<sup>20)</sup>, TFLX 60%<sup>14)</sup>, と有効率があまり高くない薬剤も散見される。

PZFXの乳腺移行は100mg単回経口投与0.9~2.1時間後で0.3~1.1 $\mu\text{g/g}$ であり、1.0 $\mu\text{g/g}$ 以上移行する症例が8例中3例に認められた。CPFV<sup>18)</sup>の乳腺移行に対する報告ではCPFV 200mg単回経口投与0.56~2.02時間後で<0.125~2.72 $\mu\text{g/g}$ であり、1.0 $\mu\text{g/g}$ 以上移行する症例が8例中3例に認められている。

CPFVの報告<sup>18)</sup>と比較してPZFXは100mg単回投与において乳腺移行は良好と考えられる。PZFXの脂肪中の濃度は0.1~0.7 $\mu\text{g/g}$ で血中レベルに達した例はなかった。

乳腺炎に対してPZFXは80%の有効率を示し、新薬シンポジウム時の結果においても77.8%の有効率であったことから体内動態・臨床効果の両面からPZFXは乳腺炎に対して有用性が期待できる。

MICは薬剤自身がもっている抗菌作用を示す最も信頼されるパラメーターの1つである。本試験では分離されたMICが1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上のCNS, *\gamma*-*Streptococcus*, *E. faecalis*, *P. micros*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *P. bivia*に対して細菌学的効果はMIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の*P. aeruginosa* 1株を除き消失していた。MIC以下の本薬剤の組織移行が創治癒を促進したものと考えられる。

最近、ニューキノロン薬にも耐性菌の出現が報告されている。後藤<sup>21)</sup>らはOFLXに対する耐性菌は*S. aureus*で11%、このうち94%はmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)で*P. aeruginosa*では44%、中條ら<sup>22)</sup>はOFLXを中心に調査し、*S. aureus*, *P. aeruginosa*において、加藤ら<sup>23)</sup>は院内感染菌でない*P. aeruginosa*のNFLXに対する耐性菌について出口ら<sup>24-26)</sup>はMRSA, methicillin-sensitive *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*の耐性化について報告している。本薬剤についてもこれらに対する使用には注意が必要であろう。

我々は本薬剤による副作用・臨床検査値異常変動を経験しなかった。また新薬シンポジウム<sup>9)</sup>時に集積された1597例のうち副作用の出現をみたのは、42例(2.6%)、臨床検査値の異常変動は74例(5.7%)に認められている。副作用の程度は、軽度のものが主であり、重度のものは認められなかった。特に、神経症状の副作用は軽度のものが主であった。ニューキノロン薬の新薬シンポジウム時における神経症状の副作用発現率はPZFX 0.6% (9/1597)<sup>9)</sup>, FLRX 1.8% (21/1182)<sup>27)</sup>, SPFX 0.6% (17/2754)<sup>20)</sup>, OFLX 0.6% (16/2856)<sup>15)</sup>, CPFY 0.4% (11/2575)<sup>16)</sup>, TFLX 0.4% (13/3010)<sup>17)</sup>であり、神経症状の副作用の程度については中等度以上であった比率がPZFX 11% (1/9)<sup>9)</sup>, FLRX 57% (12/21)<sup>27)</sup>, SPFX 29% (5/17)<sup>20)</sup>, OFLX 44% (7/16)<sup>15)</sup>, CPFY 36% (4/11)<sup>16)</sup>, TFLX 15% (2/13)<sup>17)</sup>であることから背景を統一しての比較はできないもののPZFXは神経系の副作用の発現率が低く、仮に症状がでてでも程度は他ニューキノロン薬よりも軽いと予想される。

以上PZFXは今回の検討から経口可能な胆道感染症、皮膚軟部感染症に使用して安全かつ有用性が期待される。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会(五島瑳智子)：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)：微量液体希釈法によるMIC測定法(微量液体希釈法)－日本化学療法学会標準法－Chemotherapy 38: 102～105, 1990
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria-Second Edition. Approved Standard M11-A2, NCCLS, Villnova, USA, 1990
- 4) 清水喜八郎, 国井乙彦, 原 耕平, 熊澤浄一, 嶋田甚五郎, 品川長夫, 砂川慶介, 高橋 久：日本化学療法学会副作用判定基準判定委員会報告, 1991
- 5) 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
- 6) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 36: 2293～2303, 1992
- 7) 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
- 8) 森本 健, 他：Fleroxacinの胆汁中移行および外科領域感染症に対する臨床使用経験。Chemotherapy 38 (S-2): 599～607, 1990
- 9) 森本 健, 他：Sparfloxacin (SPFX)の胆汁・皮膚移行および外科領域感染症に対する臨床使用経験。Chemotherapy 39 (S-4): 601～619, 1991
- 10) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明：外科領域におけるDL-8280の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 843～852, 1984
- 11) 谷村 弘, ほか：胆道感染症の化学療法(XXVII)－BAYo 9867 (Ciprofloxacin)の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。Chemotherapy 33 (S-7): 892～910, 1985
- 12) 上田隆美, 他：外科領域におけるDL-8280の臨床使用成績。Chemotherapy 32 (S-1): 885～895, 1984
- 13) 酒井克治, 他：外科領域の感染症に対するBAYo 9867 (Ciprofloxacin)の臨床使用成績。Chemotherapy 33 (S-7): 911～926, 1985
- 14) 酒井克治, 他：外科領域感染症に対するT-3262の臨床使用成績。Chemotherapy 36 (S-9): 804～813, 1988
- 15) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 1982
- 16) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムI。BAYo 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 17) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987
- 18) 酒井克治, 他：外科領域感染症に対するciprofloxacin (CPFY)の薬効評価。Chemotherapy 38: 582～606, 1990
- 19) 森本 健, 他：Efficacy of a new quinolone, levofloxacin in patients with surgical infections. Jap.J. Antibiotics 45: 258-264, 1992
- 20) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道：第38回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウムII。Sparfloxacin (AT-4140), 1990, 岐阜
- 21) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島瑳智子, 上野一恵, 原 耕平：本邦におけるofloxacin耐性菌の現況, 1986年から1988年にかけての分離状況と他の抗菌薬に対する感受性。Chemotherapy 38: 1～8, 1990
- 22) 中條俊博, 広瀬崇興, 熊本悦明, 塚本泰司, 上原信之, 丸田 浩, 小六幹夫, 松田啓子：尿路

- 分離菌におけるニューキノロン系抗菌薬に対する耐性菌出現状況—その使用量と耐性出現率の年次推移について—。感染症学雑誌 64: 1416～1424, 1990
- 23) 加藤広行, 都築 博, 伊豫部志津子: 臨床由来緑膿菌のニューキノロン耐性変異について。Chemotherapy 38: 1003～1012, 1990
- 24) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討 I。グラム陽性球菌。Chemotherapy 38: 1013～1019, 1990
- 25) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討 IV。グラム陰性桿菌その3。Chemotherapy 38: 1033～1038, 1990
- 26) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 深山成美, 石原理加, 小田清次: 臨床分離緑膿菌のNQ, CAZ, IPM耐性株における経年的推移。Chemotherapy 40: 388, 1992
- 27) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989

## New Oral Quinolone, Pazufloxacin in the Treatment of Patients with Surgical Infections

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita and Shuichi Nakatani  
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School  
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

Takami Ueda  
Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Mikio Fujimoto  
Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

Sanae Hirata<sup>#</sup>  
Department of Surgery, Osaka Municipal Shirokita Citizens' Hospital

Kunio Ohmori  
Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital  
(<sup>#</sup> Present address, Department of Surgery Osaka General Hospital)

We gave pazufloxacin (PZFX) to 29 patients with surgical infections and studied the pharmacokinetics in the 6 with biliary tract disease and 14 with breast disease, and obtained the following results.

This drug was orally administered to 2 patients who underwent biliary surgery, one patient with cholecystitis and one patient with cholelithiasis and cholecystitis, at a single dose of 200 mg. The drug levels were 2.2  $\mu\text{g/g}$  and 1.4  $\mu\text{g/g}$  in gallbladder tissue, 27.4  $\mu\text{g/ml}$  and 1.0  $\mu\text{g/ml}$  in gallbladder bile, and 1.1  $\mu\text{g/ml}$  and 1.8  $\mu\text{g/ml}$  in serum, respectively at 3.3 and 3.5 hours after administration. PZFX glucuronide was detected at same levels in bile in the gallbladder.

Two hundred milligrams of pazufloxacin was orally administered to 2 patients under T-tube drainage and 2 under endoscopic nasobiliary drainage. The peak levels of this drug were 1.1-5.0  $\mu\text{g/ml}$  in the serum at 1-4 hours and 2.3-15.6  $\mu\text{g/ml}$  in the bile at 2-5 hours. Pazufloxacin glucuronide was detectable in the bile.

When a single dose of 100 mg of this drug was orally administered to 14 patients with mammary gland disease, the skin level was 0.2-3.7  $\mu\text{g/g}$  at 0.9-2.4 hours after administration, the mammary gland levels were 0.3-1.1  $\mu\text{g/g}$  at 0.9-2.1 hours, the fat levels were 0.1-0.7  $\mu\text{g/g}$  at 1.1-2.4 hours, and the serum levels were 0.4-1.9  $\mu\text{g/ml}$  at 1.1-2.5 hours.

Clinical efficacy of this drug was excellent in 13 patients, good in 9, fair in 5, and poor in 2, with an efficacy rate of 76%.

The bacteriological response was evaluated in 21 of the 29 infections. The bacteria were eradicated in 18 patients, decreased in one patient, replaced in one patient, and persisted in one patient, with an eradication rate of 90%. The bacteriological response for each bacterium isolated at the start of treatment was evaluated in 36 strains. Thirty-four strains were eradicated, one strain was decreased and one strain was persisted with an eradication rate of 94%.

The MICs were calculated for 38 of the bacterial strains isolated. All were 6.25  $\mu\text{g/ml}$  or less, and 27/38 (71%) of them were 0.39  $\mu\text{g/ml}$  or less.

Of the 32 strains of which bacteriological response was evaluated, the eradication rate was 94% and the rates of eradication for those MICs were the  $\leq 0.024 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ .

No side effects or abnormal laboratory test result were observed.

Pazufloxacin seems to be an effective drug for surgical infections, on the basis of pharmacokinetics and clinical results.