

耳鼻咽喉科感染症に対する pazufloxacin の基礎的・臨床的検討

宮本直哉・馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科*

横田 明・伊藤弘美

名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

小林武弘・伊佐治広子

春日井市民病院耳鼻咽喉科

甕 久人・柘植勇人・森部一穂・亀井壮太郎

豊橋市民病院耳鼻咽喉科

笠島哲也・小関晶嗣

愛知県厚生連加茂病院耳鼻咽喉科

新規な経口用キノロン系抗菌薬である pazufloxacin(PZFX) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。

- 各組織への移行量は、本剤 200mg 投与で副鼻腔粘膜(鼻茸)が $0.08\sim1.8\mu\text{g}/\text{g}$ 、口蓋扁桃が $0.04\sim1.68\mu\text{g}/\text{g}$ 、中耳粘膜が $0.2\sim3.6\mu\text{g}/\text{g}$ であった。
- 耳鼻咽喉科領域感染症 24 例に対する臨床効果は著効 16 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり 87.5%(21/24) の有効率であった。自他覚的副作用としては、1 例において胃部不快感がみられた。また臨床検査値の異常変動は 1 例もみられなかった。

Key words : PZFX, 耳鼻咽喉科感染症, 臨床的検討

Pazufloxacin(PZFX) は富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字が開発した、新規な経口用キノロン系抗菌薬である。本剤は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、殺菌的に作用する。また本剤は血中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良好な治療効果を示した¹⁾。また、一般毒性試験、生殖試験、変異原性試験、一般薬理試験および臨床第Ⅰ相試験により安全性が確認され、そして前期第Ⅱ相臨床試験においては優れた臨床効果が示された。

そこで今回我々は本剤を耳鼻咽喉科領域感染症患者に投与し、その有効性ならびに安全性について検討を行ったので、基礎的検討を加えて報告する。

I. 対象及び方法

1. 組織内移行

名古屋市立大学病院耳鼻咽喉科および関連病院耳鼻咽喉科にて、治験参加の同意が得られた手術施行患者 14 例を対象に PZFX の体液および各組織への移行性を検討した。本剤を 200mg 内服後の副鼻腔粘膜または鼻茸(4

例、5 検体)、口蓋扁桃(4 例、4 検体)、中耳粘膜(6 例、6 検体)および血清内の PZFX 濃度を HPLC 法にて測定した。なお検体は摘出後測定まで -80°C で保存した。

2. 臨床成績

名古屋市立大学病院耳鼻咽喉科および関連病院耳鼻咽喉科にて、治験参加の同意が得られた感染症患者 25 例に、本剤 1 回 100mg または 200mg を原則として 1 日 3 回投与し、臨床効果、細菌学的効果および安全性について検討した。患者の年齢は 21 歳から 82 歳で、投与日数は 3 日から 14 日、総投与量は 0.9g から 4.2g であった。疾患の内訳は急性化膿性中耳炎が 4 例、慢性中耳炎急性増悪症が 7 例、急性副鼻腔炎が 2 例、慢性副鼻腔炎急性増悪症が 5 例、急性扁桃炎が 6 例、外耳道炎が 1 例であった。

II. 結 果

1. 組織内移行

各組織および血清への本剤の移行成績を Table 1 に示した。各組織への移行量は本剤投与 60~150 分後の副鼻腔粘膜(鼻茸)が $0.08\sim1.8\mu\text{g}/\text{g}$ (対血清比は平均 0.9)、

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

120分後の口蓋扁桃が $0.04\sim1.68\mu\text{g/g}$ (対血清比は平均0.7), 60~240分後の中耳粘膜が $0.2\sim3.6\mu\text{g/g}$ (対血清比は平均3.8)であった。

2. 臨床成績

各症例の一覧表をTable 2に示した。また除外脱落例(症例21; 初診時以降来院せず)を除いた24例の疾患別臨床効果をTable 3に示した。有効以上は化膿性中耳炎では急性が4例中4例、慢性の急性増悪が7例中4例、副鼻腔炎では急性が2例中2例、慢性の急性増悪が5例中5例、急性扁桃炎では5例中5例、また外耳道炎は1例だけだが著効であった。全体では24例中著効16

例、有効5例、やや有効2例、無効1例であり87.5%(21/24)の有効率であった。

副鼻腔炎症例7例において本剤投与前後に副鼻腔レントゲン撮影を行いその改善率をTable 4に示した。7例中著明改善3例、軽度改善1例、不变3例であり、軽度改善以上を改善とした改善率は4/7であった。

分離菌別細菌学的効果をTable 5に示した。臨床効果評価可能例24例中、本剤投与開始前に起炎菌が検出された症例は20例であった。単独菌感染症例のグラム陽性菌で最も多く検出された菌は*Staphylococcus aureus* 4例、次に*Staphylococcus epidermidis* 2例であった。その他

Table 1-1. Penetration of pazufloxacin into nasal tissue and tonsil

No.	Age (yr) Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Time after administration (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml or g}$)			Tissue/serum ratio
					serum	nasal tissues	tonsil	
1	27 M	52	200	120	1.26	1.8 (ethmoidal sinus mucosa)		1.43
2	38 M	71	200	105	<0.02	0.08 (maxillary sinus mucosa)		—
3	63 M	54	200	150	2.05	1.46 (nasal polyp)		0.71
4	28 M	65	200	60	0.34	0.26 (nasal polyp)		0.76
				120	0.52	0.45 (nasal polyp)		0.87
5	41 F	70	200	120	0.07		0.04	0.57
6	51 F	63	200	120	0.87		0.61	0.70
7	20 F	54	200	120	1.96		1.56	0.80
8	52 M	86	200	120	2.12		1.68	0.79

Table 1-2. Penetration of pazufloxacin into otic tissue

No.	Age (yr) Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Time after administration (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml or g}$)		Tissue/serum ratio
					serum	middle ear mucosa	
9	46 F	50	200	60	0.26	0.2	0.77
10	36 M	80	200	120	1.17	1.74	1.49
11	47 M	77	200	120	1.65	2.2	1.33
12	67 F	55	200	120	0.95	1.2	1.26
13	57 F	44	200	120	0.22	3.6	16.36
14	37 M	71	200	240	0.66	1.0	1.52

Table 2-1. Clinical studies of pazufloxacin

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism [MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$, $10^6 \text{ CFU}/\text{ml}$]	Effect		Side effects
			daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)		bacterio- logical	clinical	
1	34 M	acute otitis media	100 \times 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> ↓ (-) [0.20]	eradicated	excellent	(-)
2	65 M	acute otitis media	100 \times 3	7	2.1	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-) [0.39]	eradicated	excellent	(-)
3	41 M	acute otitis media	100 \times 3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-) [3.13]	eradicated	excellent	(-)
4	29 M	acute otitis media	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> [0.10] <i>S. epidermidis</i> [0.20] → (-)	eradicated	excellent	(-)
5	69 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 3	3	0.9	<i>Alcaligenes</i> sp. ↓ (-) [1.56]	eradicated	excellent	(-)
6	57 M	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 3	9	2.1	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> [0.39] [0.20]	unchanged	fair	(-)
7	45 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> ↓ (-) [0.39]	eradicated	excellent	(-)
8	53 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> [0.20] CNS [0.20] → <i>S. aureus</i> [0.39]	partially eradicated	poor	(-)
9	82 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 3	7	2.1	(-) ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
10	70 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	100 \times 3	10	3.0	(-) ↓ (-)	unknown	fair	heavy feeling in stomach
11	71 F	chronic otitis media (acute exacerbation)	200 \times 3	6	3.6	(-) ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
12	49 M	acute sinustis	100 \times 3	13	3.9	<i>S. epidermidis</i> [0.78] <i>V. parvula</i> [0.05] → (-)	eradicated	good	(-)
13	31 F	acute sinustis	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> ↓ (-) [0.20]	eradicated	good	(-)
14	21 M	chronic sinustis (acute exacerbation)	100 \times 3	13	3.9	(-) ↓ (-)	unknown	good	(-)
15	65 F	chronic sinustis (acute exacerbation)	100 \times 3	6	1.8	<i>M. catarrhalis</i> ↓ (-) [0.20]	eradicated	good	(-)
16	25 M	chronic sinustis (acute exacerbation)	100 \times 3	14	4.2	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-) [0.20]	eradicated	good	(-)
17	69 M	chronic sinustis (acute exacerbation)	200 \times 3	7	4.2	CNS [12.5] <i>E. cloacae</i> [≤ 0.025] → (-)	eradicated	excellent	(-)
18	54 F	chronic sinustis (acute exacerbation)	200 \times 3	7	4.2	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 2-2. Clinical studies of pazufloxacin

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism [MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$, $10^6 \text{ CFU}/\text{ml}$]	Effect		Side effects
			daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)		bacterio- logical	clinical	
19	27 M	acute tonsillitis	100 \times 3	5	1.5	<i>Stomatococcus</i> sp. ↓ (-) [3.13]	eradicated	excellent	(-)
20	32 M	acute tonsillitis	100 \times 3	7	2.1	β -streptococci ↓ (-) [3.13]	eradicated	excellent	(-)
21	24 M	acute tonsillitis	100 \times 3	-	-	<i>E. avium</i> ↓ not test [6.25]	unknown	unknown	unknown
22	74 F	acute tonsillitis	200 \times 3	3	1.8	<i>E. cloacae</i> ↓ (-) [≤ 0.025]	eradicated	excellent	(-)
23	50 M	acute tonsillitis	200 \times 3	7	4.2	<i>E. coli</i> ↓ (-) [0.20]	eradicated	excellent	(-)
24	40 F	acute tonsillitis	200 \times 3 200 \times 2	3 4	3.4	<i>H. influenzae</i> ↓ (-) [≤ 0.025]	eradicated	excellent	(-)
25	61 F	acute otitis externa	100 \times 3	3	0.9	CNS ↓ (-) [6.25]	eradicated	excellent	(-)

Table 3. Clinical effect of pazufloxacin

Diagnosis		No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Otitis media	acute	4	4				4/4
	acute exacerbation of chronic	7	4		2	1	4/7
	subtotal	11	8		2	1	8/11 (72.7)
Sinusitis	acute	2		2			2/2
	acute exacerbation of chronic	5	2	3			5/5
	subtotal	7	2	5			7/7
Acute tonsillitis		5	5				5/5
Acute otitis externa		1	1				1/1
Total		24	16	5	2	1	21/24 (87.5)

Table 4. Efficacy in radiological examination

Diagnosis		No. of cases	Radiological efficacy				Improvement rate*
			remarkably improved	improved	slightly improved	unchanged	
Sinusitis	acute	2	1			1	1/2 3/5
	acute exacerbation of chronic	5	2		1	2	
Total		7	3		1	3	4/7

*Improvement rate = remarkably improved + improved + slightly improved/No. of cases

CNS, *Streptococcus pneumoniae*, β -streptococci, *Stomatococcus* sp. がそれぞれ 1 例ずつすべて除菌された。グラム陰性菌では *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes* sp., *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* がそれぞれ 1 例ずつ検出され, *P. aeruginosa* 1 例は不变であったが他の症例は除菌された。その他 2 菌種の混合感染 4 例を含めると、全体で 20 例中 18 例、90.0% の除菌率であった。

副作用としては、1 例に軽度の胃部不快感が認められたが、胃薬の併用により本剤投与継続が可能であった。

臨床検査値異常変動は、投与前後に検査を実施した 16 例中 1 例も認められなかった。

III. 考 察

PZFX の各組織への移行性は前述の如くであった。また既存の経口ニューキノロン薬の各臓器への移行量は ofloxacin 200mg 内服時の副鼻腔粘膜が 1.0~4.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、口蓋扁桃が 2.0~6.9 $\mu\text{g}/\text{g}^1$ 、fleroxacin(FLRX)200mg 内服時の中耳粘膜が 1.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、副鼻腔粘膜が 0.2~5.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、口蓋扁桃が 1.2~6.0 $\mu\text{g}/\text{g}^2$ 、levofloxacin(LVFX)100mg 内服時の中耳粘膜が 0.04~0.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、副鼻腔粘膜が 0.3~1.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、口蓋扁桃が 0.2~1.5 $\mu\text{g}/\text{g}^3$ であった。対象患者の年齢・体重、薬剤投与量、組織採取時間がそれぞれの薬剤によって微妙に違うため公正に比較はできないが、本剤は既存の経口ニューキノロン薬とほぼ同等の組織移行性であったと思われる。また本剤の耳鼻咽喉科領域感染症の主要な起炎菌の MIC₅₀ はそれぞれ *S. aureus* 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、

S. pneumoniae 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Streptococcus pyogenes* 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Klebsiella pneumoniae* 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *P. aeruginosa* 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *H. influenzae* \leq 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり¹⁾, *P. aeruginosa* を除けば本剤の組織移行量はこれらの起炎菌を除菌するに充分と考えられた。

臨床成績は全体で 87.5% の有効率であり、内服の抗生物質としては充分に満足のいくものであった。そこで同系統の既存の薬剤の有効率と比較してみる。中耳炎は FLRX が 75.4%⁵⁾, sparfloxacin が 64.5%⁶⁾, LVFX が 65.4%⁷⁾, 副鼻腔炎は FLRX が 90.2%⁸⁾, LVFX が 77.9%⁹⁾, 扁桃炎は LVFX が 91.7%¹⁰⁾ であり、本剤のそれぞれの疾患に対する有効率は同等またはそれ以上であった。特に中耳炎に対しては有効率 72.7% と他剤と比較しても高い部類であった。この成績は、本剤の中耳粘膜への良好な移行性 (200mg 投与 60~240 分後で 0.2~3.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、平均の対血清比 3.8) を考えると充分に納得しうるものと思われた。

自他覚的副作用としては、症例 10 において胃部不快感がみられた。本剤投与開始 2 日後に出現したが、軽度であり胃薬の併用によって本剤継続可能であった。因果関係は主治医により「多分関係あり」と評価された。また臨床検査値の異常変動は検査がなされた限りの症例においては 1 例もみられなかった。

以上の結果より PZFX は耳鼻咽喉科領域感染症に対し高い有効性と安全性を持つ、有用性の高い経口ニューキノロン薬であるといえる。

Table 5. Bacteriological effect of pazufloxacin

	Diagnosis	No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
			eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	
Mono-microbial infection	G (+)	<i>S. aureus</i>	4	4			4/4
		<i>S. epidermidis</i>	2	2			2/2
		CNS	1	1			1/1
		<i>S. pneumoniae</i>	1	1			1/1
		β -streptococci	1	1			1/1
		<i>Stomatococcus</i> sp.	1	1			1/1
		subtotal	10	10			10/10 (100)
Poly-microbial infection	G (-)	<i>E. coli</i>	1	1			1/1
		<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	1				0/1
		<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1			1/1
		<i>M. catarrhalis</i>	1	1			1/1
		<i>H. influenzae</i>	1	1			1/1
		subtotal	6	5			5/6
		<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1
		<i>S. aureus</i> + CNS	1		1		0/1
		<i>S. epidermidis</i> + <i>V. parvula</i>	1	1			1/1
		CNS + <i>E. cloacae</i>	1	1			1/1
		subtotal	4	3	1		3/4
Total		20	18	1		1	18/20 (90.0)

CNS: coagulase-negative staphylococci

文 献

- 1) 熊澤淨一, 小林宏行: 第42回日本化学会総会, 新薬シンポジウム。T-3761, 福岡, 1994
- 2) 斎藤 玲: 第30回日本化学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 大阪, 1982
- 3) 副島林造, 谷村 弘: 第37回日本化学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833(Fleroxacin). 和歌山, 1989
- 4) 斎藤 厚: 第39回日本化学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Levofloxacin(DR-3355), 大分, 1991
- 5) 馬場駿吉, 他: 中耳炎, 外耳炎に対する Fleroxacin の臨床評価。耳鼻と臨床 37:614~631, 1991
- 6) 原田康夫, 他: 化膿性中耳炎に対する sparfloxa-
- cin の臨床的研究。Chemotherapy 39(S-4): 670~680, 1991
- 7) 石井哲夫, 他: Levofloxacin の中耳炎および外耳炎に対する第Ⅲ相一般臨床試験。Chemotherapy 40(S-3): 334~350, 1992
- 8) 三宅浩郷, 他: 副鼻腔炎に対する fleroxacin の臨床評価。耳鼻と臨床 37: 632~648, 1991
- 9) 馬場駿吉, 他: Levofloxacin の副鼻腔炎に対する一般臨床試験。Chemotherapy 40(S-3): 365~378, 1992
- 10) 大山 勝, 他: Levofloxacin の扁桃炎, 咽喉頭炎および唾液腺炎に対する有用性検討。Chemotherapy 40(S-3): 352~364

Pharmacokinetic and clinical studies of pazufloxacin
in otorhinolaryngological infections

Naoya Miyamoto and Shunkichi Baba

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Akira Yokota and Hiromi Ito

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City Higashi General Hospital

Takehiro Kobayashi and Hiroko Isaji

Department of Otorhinolaryngology, Kasugai City Hospital

Hisato Motai, Isato Tsuge, Kazuho Moribe and Sotaro Kamei

Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi City Hospital

Tetsuya Kasajima and Akitsugu Kozeki

Department of Otorhinolaryngology, Kamo Hospital

Pharmacokinetic and clinical studies were carried out with pazufloxacin (PZFX) in otorhinolaryngological infections. The results were as follows.

1. The concentration of PZFX in the mucous membrane of paranasal sinus was 0.08~1.8 $\mu\text{g}/\text{g}$, in the tonsils 0.04~1.63 $\mu\text{g}/\text{g}$ and in the mucous membrane of middle ear 0.2~3.6 $\mu\text{g}/\text{g}$.
2. Clinically, the overall efficacy rate of PZFX was very high, 87.5%. A side effect (heavy feeling in stomach) was observed in one patient, but no abnormal laboratory findings were detected in any case.