

眼科領域における pazufloxacin の基礎的、臨床的検討

大石正夫[#]・本山まり子・宮尾益也・阿部達也・笹川智幸

新潟大学医学部眼科*

(*現 信楽園病院眼科)

今井 晃

水原郷病院眼科

松本光生・松山秀一

弘前大学医学部眼科

駒井好子・田澤 豊

岩手医科大学眼科

菅原岳史

岩手県立大船渡病院眼科

吉野 啓・藤原隆明

杏林大学医学部眼科

大垣修一・白川博朗・長谷川榮一

香川医科大学眼科

Pazufloxacin (PZFX) は、ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) および sparfloxacin (SPFX) に類似して、グラム陽性菌、陰性菌に広く抗菌作用を示した。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20株のMICは19株(95.0%)が $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ に分布し、1株が $0.39\mu\text{g/ml}$ であり、SPFXに類似してOFLX, CPFXより強い抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 20株は $\leq 0.2\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ に分布して、CPFXに類似してOFLX, SPFXより強い抗菌力であった。また、 $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$, $0.39\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ8株(40.0%)が分布した。

臨床治験は、眼瞼炎(3例)、麦粒腫(20例)、瞼板腺炎(8例)、急性結膜炎(1例)、慢性涙囊炎(11例)、角膜炎(7例)、角膜潰瘍(7例)の計57例に、PZFXを1回 100mgまたは200mg, 1日3回(1例のみ100mg 1日2回)経口投与して、著効20例、有効27例、やや有効10例、無効0の成績が得られ、有効率は82.5%であった。副作用は1例もみられず、臨床検査値異常もみられなかった。

細菌学的効果は、*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* などグラム陽性菌、ならびに *Providencia rettgeri*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter lwoffii* などグラム陰性菌、全43株中34株が消失して、菌消失率79.1%であった。

Key words : PZFX, 眼科領域感染症, MIC

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字で開発された経口用ニューキノロン薬である。

本剤はグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを示

し、その作用は殺菌的である。経口投与により、血中半減期が短いにもかかわらず、高い血中濃度と良好な炎症巣内移行性を示すことが認められている^{1,2)}。

本剤の眼科領域における有用性を検討するために、基礎的実験ならびに臨床治験を行って得られた成績を報告

*〒951 新潟市旭町通一番町757

する。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

新潟大学医学部眼科学教室の保存菌株を用いて、本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法³⁾により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌量は、Trypto-Soya Broth(Nissui)に一夜培養の菌原液接種である。

2. 臨床分離菌株の感受性試験

眼感染症患者より分離した*Staphylococcus aureus*ならびに*P. aeruginosa*の抗菌力を、前記同様に測定した。

3. 臨床治験

1992年6月より1993年6月の期間に、弘前大学、岩手医科大学および関連病院(大船渡病院)、新潟大学および関連病院(水原郷病院)、杏林大学、香川医科大学附属病院眼科を受診し、同意の得られた外眼部感染症患者64例に本剤を投与した。7例は投与後来院せず、または対象外で除外症例とし、57例を有効性判定症例とした。年齢は17歳～83歳に分布し、男性19例、女性38例であった。

症例の内訳は、眼瞼炎3例、麦粒腫20例、瞼板腺炎8例、急性結膜炎1例、慢性涙囊炎11例、角膜炎7例および角膜潰瘍7例である。

本剤1回100mgまたは200mgを1日3回食後に投与(1例のみ100mg 2回投与)した。投与期間は3日～14日で、7日投与が34例で大部分を占めた。

効果判定は、眼感染症学会制定の判定基準⁴⁾を参照して、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

細菌学的効果については、分離された細菌の消長を、消失、減少または部分消失、不変、菌交代で判定した。

なお、本剤投与前、投与中および投与終了後に、血液、肝腎機能、尿検査など臨床検査を行った。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

PZFXのMICは*Haemophilus aegyptius* (4) 0.39～0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Moraxella lacunata* (7) $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* (8) 0.78～3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Corynebacterium diphtheriae* (4) $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, *Neisseria gonorrhoeae* (1) $< 0.2 \mu\text{g/ml}$, *Streptococcus haemolyticus* (2) 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus viridans* (2) 0.2, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* (4) $< 0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* (2) 0.2, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *S. aureus* 209P (1) $< 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった(Table 1)。

これを併記の ofloxacin (OFLX)⁵⁾, ciprofloxacin (CPFX)⁶⁾, sparfloxacin (SPFX)⁷⁾と比較すると、本剤の抗菌スペクトルはこれらに類似して、グラム陽性菌、陰性菌にわたり広範囲であった。抗菌力はStreptococciで他剤よりやや弱い傾向を示し、*P. aeruginosa*ではCPFXと類似して強い抗菌力を示した。

2. 臨床分離菌株の薬剤感受性試験

1) *S. aureus*

20株中19株(95.0%)のMICは $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、1株が0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。同時に検査したSPFXに類似して、OFLX, CPFXより強い抗菌力を示した(Table 2)。

2) *P. aeruginosa*

PZFXの ≤ 0.2 , 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ8株(40.0%)があり、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に3株(15%), 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に1株が分布していた。これはCPFXとほぼ同様の感受性分布で、OFLX, SPFXより高感受性側にあつて、より強い抗菌力を示した(Table 3)。

以上、抗菌力の検討成績から本剤は従来のニューキノロン薬に類似して、グラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示し、臨床分離の*S. aureus*にはSPFXに類似する抗菌力を、*P. aeruginosa*に対してはCPFXに類似

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	($\mu\text{g/ml}$)			
		pazufloxacin	ofloxacin	ciprofloxacin	sparfloxacin
<i>H. aegyptius</i>	4	0.39～0.78	0.78～1.56	1.56	0.39～0.78
<i>M. lacunata</i>	7	≤ 0.2	0.2～0.39	≤ 0.2	≤ 0.2
<i>S. pneumoniae</i>	8	0.78～3.13	1.56～6.25	0.78～1.56	0.39～0.78
<i>C. diphtheriae</i>	4	≤ 0.2	0.39	≤ 0.2	≤ 0.2
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	< 0.2	0.2	< 0.2	< 0.2
<i>S. haemolyticus</i>	2	1.56	0.39, 1.56	0.2, 0.78	0.2, 0.78
<i>S. viridans</i>	2	0.2, 1.56	0.78, 1.56	0.39, 1.56	0.2, 0.39
<i>S. aureus</i>	4	$< 0.2 \sim 0.39$	0.2～0.78	0.2～1.56	< 0.2
<i>P. aeruginosa</i>	2	0.2, 0.39	1.56, 3.13	0.2, 0.39	0.39, 3.13
<i>S. aureus</i> 209 P	1	< 0.2	0.39	0.2	< 0.2

10⁸ CFU/ml

の抗菌力で、いずれも他のニューキノロン薬より強い抗菌作用を示すことが知られた。

3. 臨床成績

Table 4に臨床効果を判定した症例を一括表示した。

眼瞼炎の症例1からはmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (PZFXのMIC 3.13 μ g/ml)が分離された。本剤1回100mg, 1日3回の5日間投与で臨床症状の改善がみられた。他の2例にはそれぞれ1日300mg, 600mgの分3投与でいずれも有効であった。

麦粒腫からは, *Staphylococcus epidermidis*, α -*Streptococcus*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas* sp. などの glucose non-fermenting gram-negative rods (NFGNR) が検出された。13例には1日300mg分3, 7例には1日600mg分3で3~7日間投与した。著効10例, 有効6例, やや有効4例で, 80%の有効率が得られた。

瞼板腺炎からは *P. cepacia*, *Propionibacterium acnes* が分離された。3例には1日300mg分3, 5例には1日600mg分3で3~8日間投与した。著効2例, 有効4例, やや有効2例の成績であった。

急性結膜炎の1例は75歳, 女性で, 眼脂分泌, 流涙と結膜充血がみられた。本剤1日300mg分3で4日間投与し, 4日目には自他覚症状は消褪して著効を示した。

慢性涙嚢炎は大部分が慢性の急性増悪で, 涙道狭窄を伴っていた。眼脂分泌, 流涙と涙嚢部からの膿性分泌物の逆流が認められた。分泌物より, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, α -*Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa*, *Providencia rettgeri* が単独または複数菌で分離された。生食水による涙嚢洗浄を併用して, 本剤を1日300mg分3(7例), 600mg分3(4例)投与した。10例に7日間投与して, 有効7例, やや有効3例であった。他の1例は *E. faecalis* 検出例で, 1日600mg分3, 12日間投与してやや有効であり, 全体の有効率は63.6%であった。

角膜炎はコンタクトレンズ装用眼(症例49), 角膜異物(症例48, 50), その他は誘因不明で発症している。

S. epidermidis, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) Group G *Streptococcus*, NFGNR, *Acinetobacter lwoffii*, *Corynebacterium* sp. が検出された。1日200mg分2, 300mg分3が各1例に, その他5例には1日600mg分3で投与した。7~8日間投与で, 著効5例, 有効2例の結果が得られた。

角膜潰瘍は乾性角結膜炎(症例51), ドライアイ(症例52), 化学薬品の眼内飛入(症例54), 角膜深層異物(症例55, 56)などが誘因で, 角膜潰瘍と前房内フローターが認められた。潰瘍部または眼分泌液より, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *A. lwoffii*, *Pseudomonas* sp. などが検出された。1%アトロピン点眼して, 本剤を1日300mg分3(2例), 600mg分3(5例)で5~14日間投与した。著効2例, 有効5例の効果が認められた。

副作用は1例にも認められなかった。

臨床検査は22例に実施されたが, 投与前後における臨床検査値異常は1例も認められなかった。

以上, 全57症例の臨床成績結果は著効20例, 有効27例, やや有効10例で無効例はなく, 著効有効併せて47例となり, 有効率82.5%であった(Table 5)。

1日投与量別臨床効果をTable 6に示す。1日300mg分3は29例, 600mg分3は27例で, 有効率はそれぞれ75.9%, 88.9%であり, 1日600mg分3投与の方が多少良好の傾向であった。疾患別では, 眼瞼炎, 麦粒腫などでは1日300mg分3, 角膜感染症では1日600mg分3の症例が多い傾向であった。

分離菌別臨床効果をTable 7に示した。

グラム陽性菌が分離された症例18例中14例に有効で, 有効率77.8%, グラム陰性菌では13例中12例が有効(92.3%)で, 複数菌感染の6症例は全例有効であった。全体として86.5%の有効率が得られた。

Table 8には細菌学的効果を示した。

グラム陽性菌では, *S. aureus* 2株中1株が消失, MRSA 1株は不変であった。*S. epidermidis* 8株全株, CNS 1株が消失した。*S. pneumoniae* 1株は不変, α -*Strep*-

Table 2. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus* (20 strains)

MIC μ g/ml	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
Pazufloxacin	19 (95.0)	1 (5.0)				
Ofloxacin	7 (35.0)	10 (50.0)	3 (15.0)			
Ciprofloxacin	7 (35.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	2 (10.0)		
Sparfloxacin	20 (100.0)					

10⁸ CFU/ml, ()%

Table 3. Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains)

MIC μ g/ml	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Pazufloxacin	8 (40.0)	8 (40.0)	3 (15.0)	1 (5.0)				
Ofloxacin				11 (55.0)	6 (30.0)	3 (15.0)		
Ciprofloxacin	8 (40.0)	8 (40.0)	4 (20.0)					
Sparfloxacin		4 (20.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	

10⁸ CFU/ml, ()%

Table 4-1. Clinical results of pazufloxacin treatment

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Organism	MIC (μg/ml)	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect		Side effects
									clinical	bacterial	
1	79	M	blepharitis	MRSA	3.13	100 × 3	5	1.5	good	unchanged	(—)
2	81	F	blepharitis	γ- <i>Streptococcus</i>	0.78	100 × 3	7	2.1	good	eradicated	(—)
3	23	F	blepharitis	<i>P. acnes</i>	0.78	200 × 3	7	4.2	good	eradicated	(—)
4	68	F	hordeolum	(—)		100 × 3	4	1.2	excellent	unknown	(—)
5	38	M	hordeolum	(—)		100 × 3	6	1.8	fair	unknown	(—)
6	48	F	hordeolum	(—)		100 × 3	4	1.2	good	unknown	(—)
7	41	F	hordeolum	(—)		100 × 3	7	2.1	good	unknown	(—)
8	19	F	hordeolum	<i>Pseudomonas</i> sp.	6.25	100 × 3	3	0.9	excellent	eradicated	(—)
9	53	F	hordeolum	<i>Lactobacillus</i> sp.	3.13	200 × 3	3	1.8	excellent	eradicated	(—)
10	21	F	hordeolum	(—)		200 × 3	4	2.0	excellent	unknown	(—)
11	49	F	hordeolum	NFGNR	0.78	100 × 3	5	1.5	good	eradicated	(—)
12	26	F	hordeolum	NFGNR	0.78	100 × 3	5	1.5	good	eradicated	(—)
13	55	M	hordeolum	<i>P. cepacia</i>	0.78	200 × 3	5	3.0	excellent	eradicated	(—)
14	17	F	hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	0.20	100 × 3	5	1.5	excellent	eradicated	(—)
15	57	M	hordeolum	<i>P. acnes</i>	0.78	100 × 3	5	1.5	excellent	eradicated	(—)
16	18	M	hordeolum	<i>P. cepacia</i>	0.78	200 × 3	5	3.0	excellent	eradicated	(—)
17	24	M	hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	0.20	200 × 3	7	4.2	excellent	eradicated	(—)
18	62	F	hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	NT	100 × 3	7	2.1	fair	eradicated	(—)
19	20	F	hordeolum	<i>S. epidermidis</i>	NT	100 × 3	7	2.1	fair	eradicated	(—)
20	64	M	hordeolum	(—)		100 × 3	7	2.1	fair	unknown	(—)
21	54	F	hordeolum	(—)		100 × 3	7	2.1	good	unknown	(—)
22	20	F	hordeolum	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.78	200 × 3	7	4.2	excellent	eradicated	(—)
23	62	M	hordeolum	α- <i>Streptococcus</i>	12.5	200 × 3	4	2.4	good	unchanged	(—)
24	41	F	meibomitis	(—)		100 × 3	4	1.2	good	unknown	(—)
25	23	F	meibomitis	(—)		200 × 3	3	1.6	excellent	unknown	(—)
26	29	M	meibomitis	<i>P. cepacia</i>	0.39	200 × 3	8	4.8	good	decreased	(—)
27	47	M	meibomitis	<i>P. cepacia</i>	0.39	200 × 3	5	3.0	excellent	eradicated	(—)
28	54	M	meibomitis	(—)		200 × 3	7	4.2	fair	unknown	(—)
29	62	M	meibomitis	(—)		100 × 3	7	2.1	fair	unknown	(—)
30	62	F	meibomitis	<i>P. acnes</i>	0.78	200 × 3	7	4.2	good	eradicated	(—)
31	27	F	meibomitis	(—)		100 × 3	7	2.1	good	unknown	(—)
32	75	F	acute conjunctivitis	(—)		100 × 3	4	1.2	excellent	unknown	(—)
33	78	F	chronic dacryocystitis	<i>S. epidermidis</i>	3.13	100 × 3	7	2.1	good	eradicated	(—)
34	72	F	chronic dacryocystitis	(—)		100 × 3	7	2.1	good	unknown	(—)
35	64	F	chronic dacryocystitis	(—)		200 × 3	7	4.2	good	unknown	(—)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NFGNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

NT: not tested

Table 4-2. Clinical results of pazufloxacin treatment

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Organism	MIC (μg/ml)	Daily dosage (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Effect		Side effects
									clinical	bacterial	
36	59	F	chronic dacryocystitis	<i>P. aeruginosa</i>	3.13	200 × 3	7	4.2	fair	decreased	(—)
37	72	F	chronic dacryocystitis	<i>S. aureus</i>	0.20	200 × 3	7	4.2	good	decreased	(—)
38	74	F	chronic dacryocystitis	<i>E. faecalis</i>	3.13	200 × 3	12	7.2	fair	eradicated	(—)
39	65	F	chronic dacryocystitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	1.56 0.20	100 × 3	7	2.1	good	decreased	(—)
40	77	F	chronic dacryocystitis	<i>S. epidermidis</i> <i>α-Streptococcus</i>	6.25 3.13	100 × 3	7	2.1	good	eradicated	(—)
41	41	F	chronic dacryocystitis	<i>P. rettgeri</i>	≤ 0.025	100 × 3	7	2.1	good	eradicated	(—)
42	73	F	chronic dacryocystitis	(—)		100 × 3	7	2.1	fair	unknown	(—)
43	75	F	chronic dacryocystitis	<i>α-Streptococcus</i>	3.13	100 × 3	7	2.1	fair	unchanged	(—)
44	83	M	keratitis	NFGNR <i>Corynebacterium</i> sp.	0.2 12.5	200 × 3	8	4.8	good	decreased	(—)
45	58	F	keratitis	(—)		100 × 2	7	1.4	excellent	unknown	(—)
46	55	F	keratitis	NFGNR <i>A. lwoffii</i>	0.1 0.1	200 × 3	7	4.2	excellent	decreased	(—)
47	61	F	keratitis	(—)		200 × 3	7	4.2	excellent	unknown	(—)
48	64	M	keratitis	<i>S. epidermidis</i> Group G <i>Streptococcus</i>	0.39 3.13	200 × 3	7	4.2	excellent	eradicated	(—)
49	64	M	keratitis	CNS	0.20	200 × 3	7	4.2	good	eradicated	(—)
50	72	M	keratitis	NFGNR	0.10	100 × 3	7	2.1	excellent	eradicated	(—)
51	62	F	corneal ulcer	(—)		100 × 3	14	4.2	excellent	unknown	(—)
52	53	F	corneal ulcer	<i>E. coli</i>	0.05	100 × 3	7	2.1	good	eradicated	(—)
53	67	M	corneal ulcer	NFGNR	0.39	200 × 3	5	3.0	good	eradicated	(—)
54	64	F	corneal ulcer	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>A. lwoffii</i>	0.78 0.20	200 × 3	7	4.2	excellent	eradicated	(—)
55	20	M	corneal ulcer	<i>Pseudomonas</i> sp.	1.56	200 × 3	7	4.2	good	eradicated	(—)
56	56	M	corneal ulcer	<i>S. epidermidis</i>	3.13	200 × 3	7	4.2	good	eradicated	(—)
57	67	F	corneal ulcer	(—)		200 × 3	7	4.2	good	unknown	(—)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CNS: coagulase negative *Staphylococcus*
 NFGNR: glucose non-fermenting gram-negative rods NT: not tested

Table 5. Clinical effect of pazufloxacin treatment

Diagnosis	No.	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	3		3			3/3
Hordeolum	20	10	6	4		16/20 (80.0)
Meibomitis	8	2	4	2		6/8
Acute conjunctivitis	1	1				1/1
Chronic dacryocystitis	11		7	4		7/11 (63.6)
Keratitis	7	5	2			7/7
Corneal ulcer	7	2	5			7/7
Total	57	20	27	10		47/57 (82.5)

*Staphylococcus*は3株中1株が消失で、これは本剤の抗菌スペクトルを反映したものであった。グラム陽性菌全体では、25株中20株(80%)に菌消失がみられた。

グラム陰性菌では、*P. rettgeri* 1株は消失、*P. aeruginosa* 1株は減少したものの存続した。*P. cepacia*は4株中3株が消失、*A. lwoffii* 2株、*Pseudomonas* sp. 3株は全株が消失した。NFGNR 6株では、4株が消失した。グラム陰性菌18株中14株、77.8%の消失率で、全ての分離菌43株中34株が消失し、菌消失率は79.1%であった。

Ⅲ. 考 按

PZFXの眼科臨床応用のために行った基礎的、臨床的

検討の成績を、従来のニューキノロン薬と比較して若干の考察を加えてみたい。本剤の抗菌作用は、従来のニューキノロン薬と同様、グラム陽性菌、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示した。菌種別では眼感染症の原因菌として最も重要な *S. aureus*, *P. aeruginosa* の各臨床分離株について検討した。

新薬シンポジウム⁸⁾の全国集計によれば、PZFXの methicillin susceptible *S. aureus* (MSSA) 340株に対する MIC₅₀は 0.2μg/ml, MIC₉₀は 0.39μg/mlであり、SPFXよりやや低感受性側に分布して、OFLX, CPFYより一段階高感受性側にある。我々の成績でも *S. aureus* ではSPFXに類似して MIC₉₀は ≤0.2μg/ml にあり、OFLX, CPFYより一段階つよい抗菌力を示した。

また、*P. aeruginosa* については、494株の MIC₅₀は 0.78 μg/ml, MIC₉₀は 12.5μg/ml で、CPFYとほぼ同等、OFLX, SPFXより約二段階強い抗菌作用を示すと報告されている⁸⁾。我々の検討でも、*P. aeruginosa* の MIC₉₀は 0.78μg/ml であり、CPFYに類似して、OFLX, SPFXより約二段階高感受性側にあった。

ニューキノロン系合成抗菌薬は、眼のメラニン含有組織に多量に移行し、長時間にわたって蓄積、滞留することが知られている^{9,10)}。

Table 6. Clinical effect of pazufloxacin classified by daily dose

Diagnosis	Daily dose (mg × times)		
	100 × 2	100 × 3	200 × 3
Blepharitis		2/2	1/1
Hordeolum		9/13	7/7
Meibomitis		2/3	4/5
Acute conjunctivitis		1/1	
Chronic dacryocystitis		5/7	2/4
Keratitis	1/1	1/1	5/5
Corneal ulcer		2/2	5/5
Total (%)	1/1	22/29 (75.9)	24/27 (88.9)

Table 7. Clinical effect of pazufloxacin classified by causative organisms

Organism	No.	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>S. aureus</i>	1		1			1/1
MRSA	1		1			1/1
<i>S. epidermidis</i>	6	2	2	2		4/6
CNS	1		1			1/1
<i>E. faecalis</i>	1			1		0/1
α- <i>Streptococcus</i>	2		1	1		1/2
γ- <i>Streptococcus</i>	1		1			1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1				1/1
<i>Lactobacillus</i> sp.	1	1				1/1
<i>P. acnes</i>	3	1	2			3/3
Sub-total	18	5	9	4		14/18 (77.8)
<i>P. rettgeri</i>	1		1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1			1		0/1
<i>E. coli</i>	1		1			1/1
<i>P. cepacia</i>	4	3	1			4/4
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	1	1			2/2
NFGNR	4	1	3			4/4
Sub-total	13	5	7	1		12/13 (92.3)
G (+)+G (+)	3	1	2			3/3
G (+)+G (-)	1		1			1/1
G (-)+G (-)	2	2	0			2/2
Sub-total	6	3	3			6/6
Total	37	13	19	5		32/37 (86.5)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 CNS: coagulase negative *Staphylococcus*
 NFGNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

G(+): gram-positive bacilli
 G(-): gram-negative bacilli

早川ら¹¹⁾はPZFXを含むニューキノロン薬と合成メラニンとの結合率を検討し、tosufloxacin (TFLX), SPFX, CPFX, norfloxacin (NFLX) では約37~48%, OFLXは27%, PZFXは22%で、PZFXが検討したニューキノロン薬の中では最も低い結合率を示すことを明らかにした。

また、早川ら¹¹⁾はダッチウサギにおけるPZFXとOFLXの眼内動態についても検討している。PZFXを20mg/kg経口投与して1時間後の各眼組織内濃度は網脈絡膜が最も高く $9.73 \pm 3.36 \mu\text{g/g}$ を示した。以下、虹彩毛様体 $2.23 \pm 0.30 \mu\text{g/g}$ 、外眼筋 $1.81 \pm 0.43 \mu\text{g/g}$ 、瞼結膜 $1.42 \pm 0.30 \mu\text{g/g}$ 、強膜 $0.73 \pm 0.27 \mu\text{g/g}$ 、球結膜 $0.68 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$ 、角膜 $0.28 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ 、硝子体 $0.03 \mu\text{g/g}$ であった。投与24時間後では、網脈絡膜に $8.56 \pm 4.62 \mu\text{g/g}$ 、虹彩毛様体に $1.52 \pm 0.28 \mu\text{g/g}$ 認められたが⁸⁾、その他の組織は検出限界以下であった。3週間後では網脈絡膜 $0.12 \pm 0.03 \mu\text{g/g}$ 、虹彩毛様体 $0.10 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ であった。

同様に、OFLXを投与(20mg/kg)した場合の眼組織内濃度は、1時間、24時間とも網脈絡膜、虹彩毛様体にPZFXを上回る高濃度が認められ、投与3週間後でもなお、網脈絡膜($10.48 \pm 4.83 \mu\text{g/g}$)、虹彩毛様体($4.38 \pm 0.53 \mu\text{g/g}$)に高濃度のOFLXが検出された。

これらの結果は、PZFXがOFLXに比べて眼組織内での蓄積が少ないことを示しており、それは、PZFXのメラニン含有組織(ダッチウサギの虹彩毛様体)への取り込

みがOFLXに比べて低く、且つ細胞内への移行性もOFLXより低いことによるとされている。

いずれにしても、ニューキノロン薬のメラニン含有組織への蓄積は、眼の安全性に影響すると思われる、PZFXは他剤に比べて眼に対する影響がより少ないことが推察される。

以上、基礎的検討成績から、本剤は従来のニューキノロン薬と類似の抗菌スペクトルを示し、*S. aureus*, *P. aeruginosa*に対しては最も強い抗菌力を示した。眼内動態の成績から良好な移行性を示したが、蓄積性はより少ないことが知られた。

臨床治験では、*S. aureus*, *S. epidermidis*などグラム陽性菌、および*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, NFGNRなどグラム陰性菌が検出された眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、急性結膜炎、慢性涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍の各症例に本剤を投与し、臨床効果と安全性を検討した。

PZFXを1日300mgまたは600mgを分3投与(1例のみ1日200mg分2)して、全57例中、著効20例、有効27例、やや有効10例で無効例はなく、有効率82.5%の成績であった。

副作用は1例も見られず、臨床検査値異常を示したものがなかった。全国集計⁹⁾では、PZFXが、1597例に投与されて、42例、2.6%に副作用が報告されており、内容は消化器症状(1.6%)が最も多く、他は神経症状(0.6%)、アレルギー症状(0.4%)などであった。神経症

Table 8. Bacteriological response to pazufloxacin

Organism		No.	Eradicated (%)	Persisted
G (+)	<i>S. aureus</i>	2	1	1
	MRSA	1		1
	<i>S. epidermidis</i>	8	8	
	CNS	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	1	1	
	<i>S. pneumoniae</i>	1		1
	α - <i>Streptococcus</i>	3	1	2
	γ - <i>Streptococcus</i>	1	1	
	Group G <i>Streptococcus</i>	1	1	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	2	
	<i>Lactobacillus</i> sp.	1	1	
	<i>P. acnes</i>	3	3	
Sub-total		25	20 (80.0)	5
G (-)	<i>P. rettgeri</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1
	<i>E. coli</i>	1	1	
	<i>P. cepacia</i>	4	3	1
	<i>A. lwoffii</i>	2	2	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	3	3	
	NFGNR	6	4	2
Sub-total		18	14 (77.8)	4
Total		43	34 (79.1)	9

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 CNS: coagulase negative *Staphylococcus*
 NFGNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

G(+): gram-positive bacilli
 G(-): gram-negative bacilli

状として、ふらつき、めまい、頭痛、二重に見えるなどがあった。臨床検査値異常は1302例中74例、5.7%に発現しており、その内訳はGPT, GOT, γ -GTP上昇、好酸球増多などが主なものであった。

以上、PZFXは、各種細菌性外眼部感染症に投与して、高い有用性が期待できる抗菌薬であると考えられた。

文 献

- 1) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293 ~ 2303, 1992
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 大石正夫, 嶋田孝吉, 原二郎, 塩田 洋：細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質点眼薬の評価基準。日眼会誌 90: 511~515, 1986
- 5) 大石正夫, 永井重夫：眼科領域におけるDL-8280の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 1050~1055, 1984
- 6) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 米山恵子：眼感染症に対するBAYo 9867 (Ciprofloxacin)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33(S-7): 1014~1021, 1985
- 7) 大石正夫, 坂上富士男, 田沢 博, 本山まり子, 宮尾益也, 大桃明子, 今井 晃：眼科領域におけるsparfloxacinの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 39(S-4): 681~691, 1991
- 8) 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
- 9) 三井幸彦, 大久保秀夫, 小室正勝：Norfloxacinの有色動物における眼内動態。Chemotherapy 42: 413~420, 1994
- 10) 倉田忠司, 青木浩之, 岡崎 治, 伯水英夫, 江角凱夫, 三次孝夫, 片見好春, 渡辺勇夫, 大部裕子, 岡田みのり：DR-3355の体内動態(第4報)サルにおける単回経口投与時の吸収および排泄, 薬物動態。6: 823~832, 1991
- 11) 早川大善, 林 清範, 石倉礼美, 中福恭子, 高野谷子, 中島良文, 大石正夫：T-3761のメラニン親和性と有色ウサギにおける眼内動態。Jap. J. Antibiotics 48: 665~670, 1995

Basic and clinical studies on pazufloxacin in ophthalmology

Masao Ooishi[#], Mariko Motoyama, Masuya Miyao, Tatsuya Abe and Tomoyuki Sasagawa

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

757 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

([#] Present address: Department of Ophthalmology, Shinrakuen Hospital)

Akira Imai

Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

Mitsuo Matsumoto and Shuichi Matsuyama

Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

Yoshiko Komai and Yutaka Tazawa

Department of Ophthalmology, Iwate Medical University

Takeshi Sugawara

Department of Ophthalmology, Iwate Prefectural Ohfunato Hospital

Kei Yoshino and Takaaki Fujiwara

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University

Syuuichi Oogaki, Hiroo Shirakawa and Eiichi Hasegawa

Department of Ophthalmology, Kagawa Medical University

Pazufloxacin (PZFX) had a wide antimicrobial spectrum against gram-positive and-negative organisms, similar to that of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and sparfloxacin (SPFX). The MICs for 19 (95.0%) of 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus* were $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ and that of the other strain was $0.39 \mu\text{g/ml}$. This drug showed higher antimicrobial activity, similar to SPFX, than OFLX and CPFX. The MICs for 20 strains of *Pseudomonas aeruginosa* ranged from $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$. The individual peaks of 8 strains (40%) were $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ and $0.39 \mu\text{g/ml}$.

This drug showed higher antimicrobial activity than OFLX and SPFX, similar to that of CPFX.

PZFX was orally administered to 57 patients including 3 with blepharitis, 20 with hordeolum, 8 with meibomitis, 1 with acute conjunctivitis, 11 with chronic dacryocystitis, 7 with keratitis, and 7 with corneal ulcer, at a single dose of 100 or 200 mg 3 times a day (except for 1 patient, a single dose of 100 mg twice a day), and it was markedly effective in 20, effective in 27 and slightly effective in 10, with an overall efficacy rate of 82.5%. Neither side effects nor abnormal laboratory test values were observed.

Bacteriologically, 34 of 43 strains of gram-positive organisms including *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus pneumoniae*, and gram-negative organisms including *Providencia rettgeri*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* and *Acinetobacter lwoffii* were eradicated, with an eradication rate of 79.1%.