

Pazufloxacin に関する基礎的・臨床的検討

小林芳夫・内田 博

慶應義塾大学中央臨床検査部*

道川尚彦[#]・木崎昌弘・池田康夫

慶應義塾大学内科

(*現 川崎市立川崎病院内科)

新しく開発されたキノロン系合成抗菌薬である pazufloxacin(PZFX) の臨床材料由来株に対する抗菌力を既存の合成抗菌薬と比較検討した。31 株の *Staphylococcus aureus* はすべて PCR 法により *mecA* 遺伝子の有無を検査済みの株を使用した。このうち *mecA* 遺伝子陰性の 12 株に対する本剤の MIC は 0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ で、 ofloxacin(OFLX), fleroxacin(FLRX) のいずれよりも優れていた。また *mecA* 遺伝子陽性 19 株に対しては 0.05~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上まで幅広く分布していた。*Escherichia coli* 34 株に対して PZFX は 0.0125~0.20 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で、 MIC₅₀ は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Klebsiella pneumoniae* 19 株に対しても PZFX は 0.0125~0.10 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で、 MIC₅₀ は 0.025、MIC₉₀ は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Enterobacter cloacae* は僅か 7 株測定したに過ぎなかったが、 MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 0.10 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。*Pseudomonas aeruginosa* 17 株に対して PZFX は 0.20 から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。MIC₅₀ は 0.39、MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。PZFX はこれらグラム陰性桿菌 4 菌種に対しても OFLX および FLRX のいずれよりも優れた抗菌力を示した。急性扁桃炎 1 例および慢性気管支炎 2 例の計 3 例に本剤を投与し有効であった。

Key words : PZFX, 細菌学的検討, 臨床効果

新しく開発された経口用キノロン系合成抗菌薬である pazufloxacin(PZFX)¹⁾(富山化学工業株式会社, 株式会社ミドリ十字共同開発)の臨床材料由来菌株に対する抗菌力の検討を行ない, さらにその臨床的検討を行なう機会を得たのでその成績を報告する。最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)の測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従い寒天平板倍数希釈法で行なった。ただし接種菌液としては Mueller-Hinton broth(BBL)による一昼夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を使用した。寒天培地として Mueller-Hinton Agar(BBL)を使用した。PZFX および比較対照薬剤として使用した ofloxacin(OFLX: 第一製薬株式会社)ならびに fleroxacin(FLRX: 杏林製薬株式会社)は, 何れも力価の明らかな標準品を当該各社より提供を受けて使用した。

供試菌株としては *Staphylococcus aureus* 31 株, *Escherichia coli* 34 株, *Klebsiella pneumoniae* 19 株, *Enterobacter cloacae* 7 株および *Pseudomonas aeruginosa* 17 株を使用した。これらの株はすべて慶應義塾大学病院中央臨床検査部において臨床検体より分離同定した。なお *S. aureus* 31 株はすべて既に報告した³⁾ polymerase chain reaction 法により *mecA* 遺伝子の有無が確認されている株であ

り, *mecA* 遺伝子陰性株 12 株, *mecA* 遺伝子陽性株 19 株を使用した。検討成績は Table 1 に一括して掲げた。

S. aureus に対する PZFX の抗菌力であるが, *mecA* 遺伝子陰性の 12 株に対する本剤の MIC は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ から 0.20 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており, これらに対する OFLX および FLRX の MIC はいずれも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。すなわち *mecA* 遺伝子陰性の 12 株の *S. aureus* に対して PZFX はこれら OFLX および FLRX の両薬剤よりも優れた抗菌力を示した。また残る 19 株の *mecA* 遺伝子陽性 *S. aureus* に対しては 0.05~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上まで幅広く分布していたが, OFLX および FLRX に比較して抗菌力は優れていた。*E. coli* 34 株に対して PZFX は 0.0125~0.20 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で MIC₅₀ は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり, OFLX および FLRX の MIC₅₀ が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ でありかつ MIC₉₀ が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ および 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であるのと比較して, *E. coli* に対する本剤の抗菌力は OFLX および FLRX のいずれよりも優れている成績であった。*K. pneumoniae* 19 株に対しても PZFX は 0.0125~0.10 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, MIC₅₀ は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* に対すると同様 *K. pneumoniae* に対する抗菌力は OFLX

*〒160 東京都新宿区信濃町 35

および FLRX のいずれよりも優れていた。また *E. cloacae* に於いては僅か 7 株測定したに過ぎなかったが、MIC は 0.025 μ g/ml 以下から 0.10 μ g/ml に分布し、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対すると同様その抗菌力は OFLX および FLRX のいずれよりも優れていた。*P. aeruginosa* 17 株に対しては PZFX の MIC は 0.20 μ g/ml から 3.13 μ g/ml

に分布していた。MIC₅₀ は 0.39 μ g/ml であり、MIC₉₀ は 1.56 μ g/ml であった。OFLX および FLRX の MIC の分布は 0.78 μ g/ml から 6.25 μ g/ml であり、MIC₅₀ ならびに MIC₉₀ は両薬剤とも 1.56 μ g/ml および 6.25 μ g/ml であった。即ち本剤は他の菌種に対すると同様 *P. aeruginosa* に対しても OFLX, FLRX のいずれよりも優れた抗菌力を

Table 1. MICrange, MIC₅₀ and MIC₉₀ of pazufloxacin, ofloxacin and fleroxacin against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	Range of MICs (μ g/ml)	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)
<i>S. aureus mecA</i> (-) (12)	pazufloxacin	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.39	0.39
	fleroxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
<i>S. aureus mecA</i> (+) (19)	pazufloxacin	0.05 ~ \geq 100	0.20	25
	ofloxacin	0.20 ~ \geq 100	0.78	\geq 100
	fleroxacin	0.39 ~ \geq 100	1.56	\geq 100
<i>E. coli</i> (34)	pazufloxacin	0.0125 ~ 0.20	0.025	0.05
	ofloxacin	0.0125 ~ 0.78	0.05	0.20
	fleroxacin	0.025 ~ 0.78	0.05	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (19)	pazufloxacin	0.0125 ~ 0.10	0.025	0.10
	ofloxacin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.39
	fleroxacin	0.10 ~ 0.78	0.10	0.78
<i>E. cloacae</i> (7)	pazufloxacin	\leq 0.025 ~ 0.10	\leq 0.025	0.10
	ofloxacin	\leq 0.025 ~ 0.39	0.10	0.39
	fleroxacin	0.05 ~ 0.78	0.10	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (17)	pazufloxacin	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	ofloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	6.25
	fleroxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	6.25

Table 2. Clinical summary of pazufloxacin treatment

Case no.	Age	Sex	Diagnosis underlying disease	Treatment			Isolated organism	Efficacy		Side effects
				daily dose (mg \times /day)	duration (days)	total dose (g)		bacteriological	clinical	
1	44	M	tonsillitis	300 (100 \times 3)	14	4.2	normal flora	unknown	good	(-)
			bronchial asthma				ND			
2	53	M	chronic bronchitis	300 (100 \times 3)	14	4.2	normal flora	unknown	good	(-)
			bronchial asthma				ND			
3	71	F	chronic bronchitis	300 (100 \times 3)	14	4.2	normal flora	unknown	good	(-)
			bronchiectasis				ND			

ND: not done

Table 3. Laboratory findings of patients treated with pazufloxacin

Case no.	before after	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plt ($\times 10^4$ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	before													
	after	360	13.0	37.0	29.0	5,300	1	10	0.03	8	5	163	10	1.1
2	before													
	after	500	15.3	47.0	30.0	5,000	2	8	0.02	11	9	100	19	0.9
3	before													
	after	443	12.1	40.0	25.0	5,200	2	8	0.07	11	7	90	15	0.7

示した。

1993年3月から4月にかけて慶應義塾大学病院内科外来を受診し、治験参加の同意の得られた細菌感染症患者にPZFXを投与した。投与量ならびに投与方法であるが、1日3回の経口投与とし1回の投与量は100mgで14日間投与とした。臨床効果、細菌学的効果ならびに本剤投与に伴う副作用あるいは臨床検査値異常の有無の判定等の判定は既に報告した⁴⁾方法で行なった。

投与症例は3例であったが、Table 2およびTable 3に年齢、性別、感染症診断名、臨床検査値等を一括して掲げた。急性扁桃炎1例および慢性気管支炎2例の計3例に本剤を投与し有効であった。本剤投与によると思われる臨床的副作用や、Table 3に示したように本剤投与によると考えられる臨床検査値の異常変動は検査した範囲では認められなかった。以上の結果より本剤は今後さ

らに臨床的検討を重ねていく価値のある薬剤と考えられた。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改定について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) Kobayashi Y, Kizaki M, Kawakami Y, Uchida H and Ikeda Y: Assessment of oxacillin salt agar for detection of MRSA identified by presence of the *mecA* gene. *J. Hosp. Infect.* 23:279~285, 1993
- 4) 小林芳夫, 小川哲平, 木崎昌弘, 藤森一平: Cefdinirに関する基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 37(S-2): 370~376, 1989

Bacteriological and clinical studies on pazufloxacin

Yoshio Kobayashi, Hiroshi Uchida, Naohiko Michikawa[#], Masahiro Kizaki and Yasuo Ikeda

Division of Microbiology, Clinical Laboratories and Department of Internal Medicine, Keio University

35-Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

(*Present address: Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital)

The *in vitro* activity of pazufloxacin (PZFX), a newly developed quinolone for oral use, was studied by determining the minimum inhibitory concentration by an agar two-fold dilution method. The MIC of PZFX ranged from 3.13 to 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or more against 5 out of 19 strains of *Staphylococcus aureus* with the *mecA* gene, but showed excellent activity against 14 strains with the *mecA* gene and 12 strains without the *mecA* gene, against which the MIC of this drug ranged from 0.05 to 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$. PZFX was more active than ofloxacin and fleroxacin against not only *S. aureus* but also against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa*. The MICs of PZFX ranged from 0.0125 to 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ against *E. coli*, from 0.0125 to 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ against *K. pneumoniae*, 0.025 or less to 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ against *E. cloacae* and 0.20 to 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ against *P. aeruginosa*. Each three patients, one with tonsillitis and two chronic bronchitis were successfully treated by administration with 100 mg t.i.d. of PZFX. Neither significant side effects nor abnormalities of laboratory data were detected after administration of PZFX.