

【原著・臨床試験】

外科領域感染症における pazufloxacin 注射薬の臨床効果および体内動態

谷村 弘¹⁾・内山 和久¹⁾・遠藤 重厚²⁾・山田 裕彦²⁾・高桑 徹也²⁾・国井 康男³⁾
 手島 伸³⁾・清水 武昭⁴⁾・佐藤 攻⁴⁾・小野 成夫⁵⁾・炭山 嘉伸⁶⁾・草地 信也⁶⁾
 岩井 重富⁷⁾・高野 靖悟⁷⁾・若林 和彦⁷⁾・東風 貢⁷⁾・中田 泰彦⁷⁾・佐藤 毅⁸⁾
 山形 基夫⁸⁾・熊田 馨⁹⁾・池田 忠明⁹⁾・吉澤 康男⁹⁾・高 用茂⁹⁾・納賀 克彦¹⁰⁾
 北川 雄光¹⁰⁾・清水 宏之¹⁰⁾・真辺 忠夫¹¹⁾・石川 周¹²⁾・鈴木 一也¹³⁾・齋藤 高明¹³⁾
 舟橋 整¹³⁾・水野 章¹⁴⁾・三宅 孝¹⁴⁾・岩井 昭彦¹⁵⁾・武田 佳秀¹⁵⁾・伊藤 浩一¹⁵⁾
 栗本 昌明¹⁵⁾・谷口 正哲¹⁶⁾・向原 純雄¹⁷⁾・田中 明¹⁷⁾・岡村 隆仁¹⁷⁾・木下 博明¹⁸⁾
 井上 清俊¹⁸⁾・久保 正二¹⁸⁾・田中 紀章¹⁹⁾・日傳 晶夫¹⁹⁾・岩垣 博巳¹⁹⁾・松原 長秀¹⁹⁾
 佐藤 克明²⁰⁾・軸原 温²⁰⁾・佐藤 嘉高²⁰⁾・木村 秀幸²¹⁾・横山 隆²²⁾・竹末 芳生²²⁾
 三好 信和²³⁾・布袋 裕士²³⁾・田原 浩²³⁾・丸山 泰司²³⁾・池田 靖洋²⁴⁾・安波 洋一²⁴⁾

¹⁾和歌山県立医科大学第2外科*, ²⁾岩手医科大学高次救急センター, ³⁾国立仙台病院外科,

⁴⁾信楽園病院外科, ⁵⁾東京歯科大学外科学講座, ⁶⁾東邦大学医学部外科学第3講座,

⁷⁾日本大学医学部第3外科, ⁸⁾駿河台日本大学医学部附属病院外科, ⁹⁾昭和大学藤が丘病院外科,

¹⁰⁾川崎市立川崎病院外科, ¹¹⁾名古屋市立大学第1外科, ¹²⁾名古屋市立緑市民病院第2外科,

¹³⁾愛知県厚生農業協同組合連合会尾西病院外科, ¹⁴⁾愛知県厚生農業協同組合連合会知多厚生病院外科,

¹⁵⁾三重県厚生農業組合連合会孤野厚生病院外科, ¹⁶⁾泰玄会泰玄会病院外科, ¹⁷⁾京都市立病院外科,

¹⁸⁾大阪市立大学医学部第2外科, ¹⁹⁾岡山大学医学部第1外科, ²⁰⁾佐藤胃腸科外科病院外科,

²¹⁾岡山済生会総合病院外科, ²²⁾広島大学医学部総合診療部, ²³⁾呉共済病院外科,

²⁴⁾福岡大学第1外科

(平成12年2月24日受付・平成12年3月22日受理)

新しい注射用ニューキノロン系抗菌薬である pazufloxacin (PZFX) 注射薬について全国23施設において外科領域感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。

1) 腹腔内感染症の有効率は77.8% (21/27), 胆道感染症は88.2% (15/17), 肝膿瘍は3/3, 創二次感染は71.4% (15/21) で, 外科領域感染症全体の有効率は79.4% (54/68) であった。特に, *Pseudomonas aeruginosa* 感染13例における臨床効果は有効率84.6% (11/13) と優れていた。重症度別では中等症は80.0% (40/50), 重症でも有効率は77.8% (14/18) であった。感染症重症度または基礎疾患・合併症重症度のいずれかが重症の重症疾患群でも, その有効率は76.0% (19/25) であり, なかでも, 感染症重症度と基礎疾患・合併症重症度がともに重症であった最重症例の有効率も5/8であった。また, 投与開始時に全身性炎症反応症候群 (SIRS) を呈していた症例でも有効率は79.3% (23/29) であった。特に, 他剤無効例に対する有効率は72.0% (18/25) であり, なかでもカルバペネム薬を含むβ-ラクタム薬無効例に対する有効率は75.0% (12/16) であった。

2) 菌の消失率は, グラム陽性菌64.0% (16/25), グラム陰性菌78.9% (30/38), 嫌気性菌79.3% (23/29) であり, *P. aeruginosa* に関しては72.7% (8/11) であった。

3) 副作用は3例に認め, 全身発疹・掻痒感, 下血の増強, 皮疹の各1例であった。臨床検査値異常は14例に認め, その発現率は17.7% (14/79) であった。主なものは血清トランスアミナーゼ値の上昇で, その他, 白血球数の減少などを認めた。

4) 胆嚢摘出術患者における PZFX 500 mg 静脈内投与後の胆嚢組織内濃度および胆嚢胆汁中濃度は, それぞれ 9.85~35.5 μg/g (n=4), 4.27~46.5 μg/mL (n=4) で, その時の血清中濃度 3.69~19.0 μg/mL (n=4) と比較して良好な胆嚢組織内移行および胆汁中移行を認めた。肺切除術患者における肺組織内濃度は PZFX 静脈内投与後 3.49~12.7 μg/g (n=5) で, その時の血清中濃度 3.20~9.40 μg/mL (n=5) と比較し, 1.1~1.5 倍であった。創からの膿汁中濃度は 4.61, 4.84 μg/mL (n=2) で, その時の血清中濃度はそれぞれ 10.5, 8.12 μg/mL (n=2) であり, 対血清比は 0.4 と 0.6 であった。以上より, PZFX 注射薬は腹腔内感染症をはじめ

とする外科領域感染症に対して有用性の高い薬剤であると思われた。

Key words: pazufloxacin 注射薬, 外科領域感染症, *Pseudomonas aeruginosa* 感染症, 組織内移行

Pazufloxacin 注射薬 (PZFX mesilate) は、富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字 (現: 吉富製薬株式会社) により、キノロン骨格の7位置換基を1-aminocyclopropyl基にすることにより、マウス脳室内投与における痙攣発作の誘発が弱くなることに着目して、静脈内投与時の高い血中濃度下においても安全に使用できることを目標に開発された新しい注射用ニューキノロン薬である¹⁾。本薬は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌活性が他のニューキノロン薬よりも優れているとされ^{2,3)}、動物実験では、血中濃度は高く、主として尿中に速やかに排泄され、*P. aeruginosa* を含む感染症モデルにおいても優れた治療効果が認められた。

また、ヒトにおける PZFX 注射薬 500 mg 単回点滴静脈内投与では C_{max} は 11.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2\beta}$ は 1.9 時間、AUC は 21.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。しかも 1 日 3 回、500 mg、5 日間点滴静脈内投与においても C_{max} は 15.3 $\mu\text{g/mL}$ にとどまり、蓄積性は認められず、1,000 mg に増量した 60 分点滴静脈内投与 (単回) でも C_{max} は 18.8 $\mu\text{g/mL}$ となったが、副作用は認められなかった。さらに、臨床第Ⅱ相試験において *P. aeruginosa* 感染 (21 例) を含む外科領域感染症の有効率は 80.8% (63/78) であり、高い有効率を示唆した。

今回、臨床第Ⅲ相試験として PZFX 注射薬の外科領域感染症に対する有効性と安全性をさらに検討するため、80 歳以上の高齢者をも対象に含めて、一般臨床試験を行った。加えて、各種組織への本薬の移行性を検討するため、体内動態試験を実施した。なお、本試験は 1990 年 10 月より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」を遵守して行った。

I. 対象と方法

本試験は、1996 年 8 月から 1998 年 6 月までに全国 23 施設において実施した。対象は、これら外科施設に入院した 20 歳以上の患者で、中等症以上の腹腔内感染症 (腹膜炎 (虫垂炎を含む)、腹腔内膿瘍) と肝・胆道感染症 (胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍) および外傷・熱傷・手術創などの二次感染とした。ただし、1) 重篤な感染症で予後不良と思われる患者、2) 重篤な基礎疾患あるいは合併症を有し、抗菌薬の薬効判定が困難な患者、3) 高度の心、肝、腎機能障害がある患者、4) PZFX 注射薬により皮内反応陽性の患者、5) キノロン系薬剤に対するアレルギー既往または重篤な副作用の既往のある患者、6) 原因菌のうち、真菌などの明らかに PZFX 注射薬の有効性が期待できない感染の患者、7) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する患者、8) 老化などの症状が高度で薬効評価に不適と考えられる患者、9)

妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある患者、10) 本薬投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者、11) 過去半年以内に開発治験に組み入れられた患者、12) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者は、対象から除外した。また、本試験前に本薬および試験の内容を十分に説明し、文書により同意を得た。

一方、体内動態試験の対象は、外科領域の疾患のため、手術予定または手術後の 20 歳以上の入院患者とした。ただし、1) PZFX 注射薬による皮内反応陽性の患者、2) 重篤な基礎疾患、合併症を有する患者 (術後予後不良と思われる患者)、3) 高度の心、肝、腎機能障害がある患者、4) キノロン系薬剤に対するアレルギー既往または重篤な副作用の既往のある患者、5) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する患者、6) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある患者、7) 検体処理上、ウイルス汚染を防ぐためにウイルス性疾患 (肝炎、HIV) の既往を有する患者、8) 過去半年以内に開発治験に組み入れられた患者、9) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者は、対象から除外した。また、本試験前に本薬および試験の内容を十分に説明し文書により同意を得た。

1. 投与量と投与方法

治験薬は、PZFX 注射薬 300 (1 バイアル中に PZFX として 300 mg 含有) または 500 (1 バイアル中に PZFX として 500 mg 含有) を使用した。

臨床試験は文書により同意取得し、皮内反応試験を実施して陰性であることを確認したうえで、本薬を 100 mL の生理食塩液に溶解し、1 日 2 回または 3 回点滴静脈内投与した。投与期間は、原則として 3~14 日間とした。本薬投与中は、他の抗菌薬および他の治験薬の使用を禁止した。また、副腎皮質ステロイド薬、抗炎症薬、解熱鎮痛薬、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤などとの併用を原則として避けた。テオフィリンは注意して併用することとした。また、投与中は薬効評価に影響する外科的処置は行わないこととした。投与開始 3 日後以降に手術を行った場合は、手術前で有効性の評価を行った。

一方、体内動態試験は、文書で同意取得し、皮内反応試験を実施して陰性であることを確認した後、原則として本薬 1 回 500 mg 単回投与後に実施した。ただし、臨床試験を実施している患者において目的とする検体を採取する場合は、新たに体内動態試験の文書同意を取得した上で試験を実施してもよいこととした。

なお、治験目的の達成時、治験薬の効果が期待できな

い時、有害事象または臨床検査値異常変動が発現し継続投与の困難時、対象から除外すべき条件の該当時、被験者または代理人より中止の申し出があった時などを含め、担当医師による試験継続不相当との判断時には試験を中止することとした。

2. 観察項目と検査項目

1) 患者背景

性別、年齢、体重、職業、感染症診断名、重症度、基礎疾患・合併症およびその重症度、既往歴、現病歴、手術・外科的処置の有無、本薬投与前1週以内の化学療法、アレルギー既往歴、皮内反応判定などの項目について調査した。

2) 臨床症状

投与開始前、投与中および投与終了後に、体温、自発痛、圧痛、発赤、排膿・腹水量、腹水・胆汁の性状、排膿の性状、疼痛、筋性防御など治験担当医師が必要と認めた項目について観察した。

3) 臨床検査

投与開始前、投与中、投与終了後に臨床検査を実施した。

血液検査は、動脈血ガス、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画、赤沈、CRP、血糖値、CPK、プロトロンビン時間、ヘパラスチンを測定した。肝・腎機能検査は、GOT、GPT、AL-P、ビリルビン（総・直）、LDH、 γ -GTP、LAP、BUN、s-クレアチニン、クレアチニンクリアランス、血清電解質（Na, K, Cl）を測定した。尿所見は、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣、潜血を検討した。

4) 細菌学的検査

投与開始前および投与終了後に病巣より検体を採取し、細菌の分離・同定、菌量測定を実施し、起炎菌および投与後交代菌を推定した。また、推定起炎菌および投与後交代菌について可能な限りMICを測定した。MIC測定は ciprofloxacin (CPFX)、ceftazidime (CAZ)、imipenem (IPM)、gentamicin (GM) を対照薬として、三菱化学ビーシーエルにおいて日本化学療法学会標準法に従って実施した⁹⁾。

3. 体内動態試験

1) 胆嚢組織は、胆嚢摘出術を予定している患者に術前に本薬を投与し、腹腔鏡下手術時、胆嚢管クリップおよび胆嚢動脈結紮時を採取時刻とし、薬剤濃度測定用として、胆嚢穿刺による胆嚢胆汁とともに採取した。摘出した胆嚢組織は生理食塩液にて洗浄して付着した胆汁や血液を除去した後、 -20°C にて凍結、遮光にて保存した。また、末梢静脈血を採取し、遠心分離した血清を -20°C で凍結、遮光保存した。

2) 肺組織は、肺切除術を予定している患者に本薬を投与し、自動切除・縫合器による肺切除時を採取時刻とした。切除した肺組織は生理食塩液にて洗浄して付着

した血液を除去した後に、 -20°C にて凍結、遮光にて保存した。

3) 創部膿汁は、手術創の二次感染の患者に本薬を投与し、投与1時間後に創部の膿汁を採取し、 -20°C にて凍結、遮光にて保存した。

4. 評価法

治験担当医師は共同判定医師と協議し、除外・脱落の有無を含め判定した。これらの判定結果については小委員会にて治験終了後検討し、疑義が生じた場合は治験担当医師あるいは共同判定医師と協議し、最終的な評価を決定した。

1) 臨床効果は、体温、臨床症状、臨床検査所見の改善をもとに、

著効: 治験薬投与後3~7日間で、体温、臨床症状、臨床検査所見のうち治験担当医師が重要と思われる所見項目が著しく改善したもの

有効: 治験薬投与後3~7日間で、体温、臨床症状、臨床検査所見のうち治験担当医師が重要と思われる所見項目がおおむね改善したもの

やや有効: 治験薬投与後3~7日間で、体温、臨床症状、臨床検査所見のうち治験担当医師が重要と思われる所見項目に何らかの改善がみられたもの

無効: 3日間以上治験薬を投与しても体温、臨床症状、臨床検査所見に何ら改善がみられないもの、あるいは悪化したもの

判定不能: 判定が困難なもの

と判定した。

対象とした感染症により、体温、臨床症状、臨床検査所見の重みが異なるので、下記のごとく感染症ごとに標準的な評価基準を設定し、さらに治験担当医師が重視する項目があれば、あわせて判定することにした。

① 創の二次感染

体温、排液性状、排液量を最重視し、臨床症状（自発痛、圧痛、発赤）を加えて判定した。投与時、臨床検査所見（白血球数、白血球分画）に著しい所見があれば、あわせて判定した。

② 腹腔内感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍）

体温、臨床症状（自発痛、圧痛、筋性防御）を最重視し、臨床検査所見（白血球数、CRP）を加えて判定した。投与時、浸出液性状、浸出液量に著しい所見があれば、あわせて判定した。

③ 肝・胆道感染症

肝膿瘍

体温を最重視し、臨床症状（自発痛、圧痛）、臨床検査所見（白血球数）を加えて判定した。投与時、排膿の性状、画像検査（ドレナージなしの場合CT検査）、臨床検査所見（CRP、総ビリルビン、AL-P）に著しい所見があれば、あわせて判定した。

胆嚢炎

体温を最重視し、臨床症状(疼痛, 圧痛, 筋性防御), 画像検査(ドレナージなしの場合US検査), 臨床検査所見(白血球数)を加えて判定した。

胆管炎

体温を最重視し、臨床症状(自発痛)で判定した。菌の消失または減少を参考とした。投与時, 排液の性状, 臨床検査所見(白血球数, CRP, 総ビリルビン, Al-P)に著しい所見があれば, あわせて判定した。

なお, 外科的処置を行った際の薬効評価は以下のごとく考慮した。

- ・ 治験薬投与前の外科的処置は, その有無にかかわらず, 薬効を評価した。
- ・ 投与中(3日間以上投与)に外科的処置を行った場合は, 外科的処置以前(当日, 外科的処置前あるいは前日)の段階で薬効を評価した。

2) 細菌学的効果は, 起炎菌の消長により,

消 失: 起炎菌(推定を含む)が消失したもののまたは試験終了時の症状が著明に改善し検体の採取が不可能となったもの

減少または一部消失: 起炎菌(推定を含む)が明確に減少したものの, または複数の起炎菌(推定を含む)が認められその一部が消失したもの

不 変: 起炎菌(推定を含む)の減少が不明確なもの, 減少しなかったものおよび増加したもの

菌 交 代: 起炎菌(推定を含む)が消失したものの, 投与後に異種菌株が認められたもの

判定不能: 起炎菌が不明なもの, または起炎菌の推移が明らかでないものと判定した。

3) 安全性は, 有害事象および臨床検査値の異常変動の種類, 程度, 経過などを総括し,

安全である: 副作用や臨床検査値異常が認められない場合

ほぼ安全である: 軽度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合

やや問題がある: 中等度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合

問題がある: 高度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合

判定不能: 副作用の観察または臨床検査実施不備の場合と判定した。

なお, 安全性の評価対象は, 有害事象と臨床検査値(血液, 肝, 腎機能測定)の両方が評価可能な症例のみとした。ただし, 副作用, 臨床検査値異常の見られた症例も対象に含めた。なお, 副作用や臨床検査値異常とは有害事象, 臨床検査値異常変動のうち, 本薬との因果関係が否定できないものとした。

有害事象の程度および臨床検査値の異常変動の判定

は, 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準⁹⁾を参考にし, 有害事象の程度は軽度, 中等度, 重度の3段階で評価した。

4) 有用性は, 臨床効果と安全性をもとに, きわめて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階, または判定不能と判定した。

II. 成 績

1. 解析対象例

臨床試験の実施総数は85例であるが, 治験実施計画書から逸脱した不完全症例を各解析項目から除外し, 臨床効果68例, 細菌学的効果45例, 副作用83例, 臨床検査値79例, 安全性79例, 有用性66例を解析対象とした(Fig. 1)。不完全症例はTable 1に示した。

臨床効果の解析対象例の主な患者背景は, 腹腔内膿瘍・腹膜炎などの腹腔内感染症27例, 胆嚢炎・胆管炎などの肝・胆道感染症20例, 手術創などの創の二次感染21例であった。これらのうち一次感染は33例, 二次感染は35例であり, 本薬投与前の化学療法無効34例を含んでいた。投与開始時, 全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)を呈していた症例は29例あり, 試験開始まで感染症の罹病期間は, 1週間未満が47例, 1~3週間未満が13例, 3週間以上が8例であった。

性別は男性45例, 女性23例, 基礎疾患, 合併症を有する症例はそれぞれ45例, 17例であった。また, 肝機能障害または腎機能障害を伴った症例はそれぞれ33例と5例あった。

重症度別では中等症が50例, 重症は18例であり, 今回の感染に関連のある既往歴を有する患者は12例であった。

薬剤アレルギーを有する患者は4例(β -ラクタム薬アレルギーが2例, その他の薬剤アレルギーが2例)あった。

起炎菌を推定できた症例は45例で, そのうち14例が単数菌感染であり, 残りの31例が複数菌感染であった。また, 緑膿菌の検出例は13例あった(Table 2)。

2. 臨床効果

解析対象68例における臨床効果は, 著効27例, 有効27例, やや有効7例, 無効7例で, 有効以上の有効率は79.4%(54/68)であった。疾患別では, 腹膜炎84.6%(11/13), 腹腔内膿瘍71.4%(10/14), 胆道感染症(胆嚢炎9例, 胆管炎8例)88.2%(15/17), 肝膿瘍3/3, 創の二次感染71.4%(15/21)であった(Table 3)。

感染症の重症度別でみると, 中等症の50例の場合には, 著効21例, 有効19例, やや有効6例, 無効4例で, 有効率は80.0%(40/50)であったが, 重症の18例でも, 著効6例, 有効8例, やや有効1例, 無効3例で, 有効率は77.8%(14/18)とほとんど同一であっ

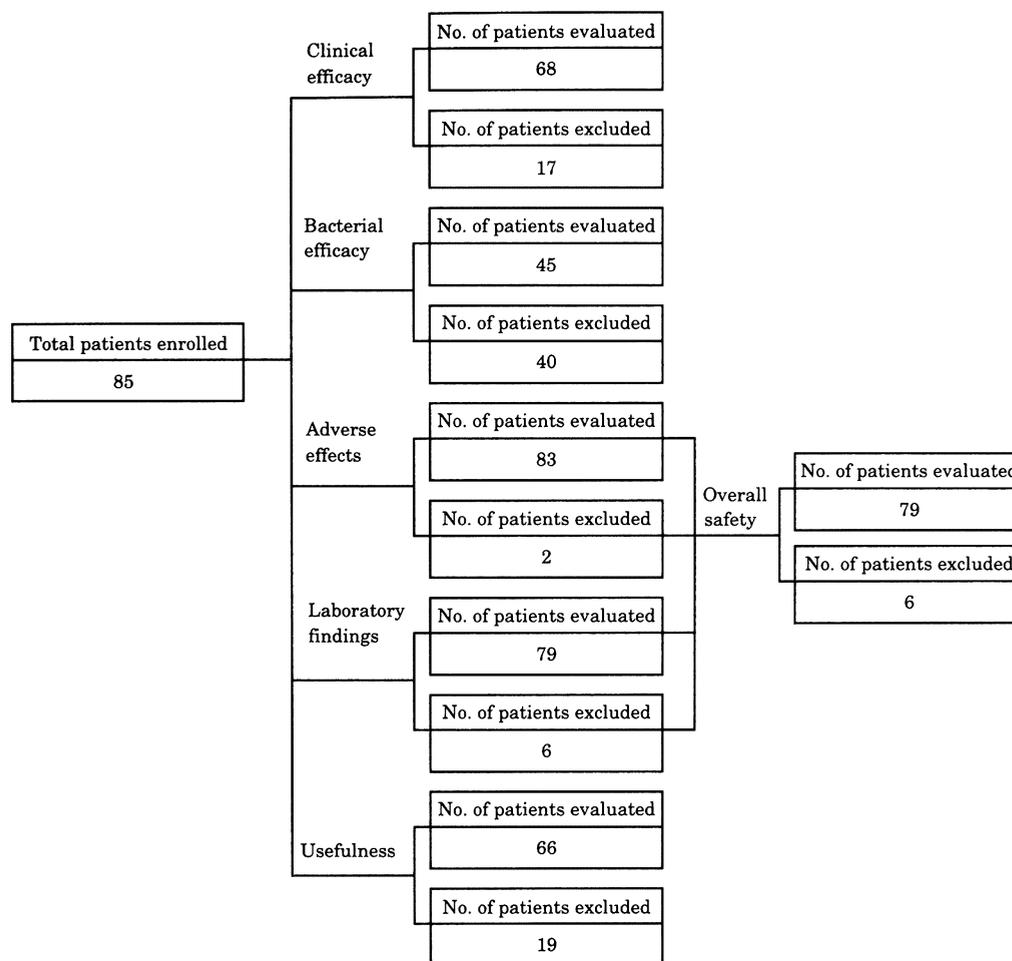


Fig. 1. Case distribution in clinical evaluation of injectable pazufloxacin for surgical infections.

Table 1. Reasons for exclusion/dropping out of enrolled patients

Category	Reasons	No. of cases	Clinical efficacy	Adverse effects	Laboratory findings	Overall safety	Usefulness
Ineligible	inappropriate for evaluation	2	×	○	○	○	×
	ineligible disease	2	×	○	○	○	×
	no intradermal reaction testing	1	×	×	×	×	×
	severe underlying disease	1	×	○	○	○	×
	participation in another clinical trial within 6 months	1	×	×	×	×	×
Treatment violation	concomitant antibiotic therapy	4	×	○	○	○	×
	less than 3 days administration	3	×	○	○	○	×
	insufficient no. of doses per day	1	×	○	○	○	×
	unsatisfactory laboratory tests	4	○	○	×	×	×
	drip infusion for 15 minutes	1	×	○	○	○	×
Discontinuation	adverse effects	1	×	○	○	○	○

た (Table 3)。

1日投与量としては、1日600mg (300mg×2) 投与では有効率6/7、1日900mg (300mg×3) 投与の1例は有効、1日1,000mg (500mg×2) 投与では77.1% (37/48)、1日1,500mg (500mg×3) 投与では有効率83.3% (10/12) であった (Table 4)。

基礎疾患・合併症重症度別の臨床効果は、なし・軽症で80.0% (20/25)、中等症で85.7% (24/28)、重症でも66.7% (10/15) であった。感染症重症度または基礎疾患・合併症重症度のいずれかが重症の重症疾患群に対する有効率は76.0% (19/25) であった (Table 5)。

投与開始時にSIRSを呈していた症例に対する有効率

Table 2. Patients profiles for clinical efficacy of pazufloxacin mesilate

Surgical infection	Wound (trauma, operative wound, burn) infections	21
	Cholecystitis	9
	Cholangitis	8
	Liver abscess	3
	Peritonitis	13
	Intraabdominal abscess	14
Age	20~29	5
	30~39	9
	40~49	7
	50~59	10
	60~69	13
	70~79	18
	80~	6
Sex	male	45
	female	23
Body weight (kg)	~39	6
	40~49	12
	50~59	27
	60~69	14
	70~79	6
	unknown	3
Severity of infection	moderate	50
	severe	18
Underlying disease	no	23
	yes	45
	mild	5
	moderate	26
	severe	14
Complications	no	51
	yes	17
	mild	7
	moderate	7
	severe	3
Medical history of this infection	no	56
	yes	12
History of drug allergy	yes (β -lactam)	2
	yes (other)	2
	no	64
Prior treatment with antibiotics	no	33
	yes	34
	unknown	1
Concomitant treatment with other agents	no	49
	yes	19
Operation before this study (3~ + 2 days)	no	33
	yes	35
Causative organism	unknown	23
	monomicrobial infection	14
	polymicrobial infection	31
<i>P. aeruginosa</i> infection	no	55
	yes	13
SIRS	no	39
	yes	29
Type of infection	primary infections	33
	secondary infections	35
Duration of infection	0~< 1 week	47
	1~< 3 weeks	13
	over 3 weeks	8
Hepatic dysfunction	no	35
	yes	33
Renal dysfunction	no	63
	yes	5

は 79.3% (23/29) と、non-SIRS 症例に対する 79.5% (31/39) と差はなかった (Table 6)。

感染症の罹病期間では、1 週間未満では 85.1% (40/47) であったが、1 週間から 3 週間未満で 69.2% (9/13)、3 週間以上は 5/8 と低下した (Table 6)。

試験開始 1 週間以内に 3 日以上他の抗菌薬が使用され、無効もしくは再発と判定された他剤無効 25 例に対しても PZFX 注射薬は著効 6 例、有効 12 例、やや有効

4 例、無効 3 例で、有効率は 72.0% (18/25) であった。薬剤の種類別ではカルバペネム系 3/3 を含む β -ラクタム系 75.0% (12/16)、経口キノロン系 1/1、その他 1/2、2 剤以上併用 4/6 であった (Table 7)。これらのうち、術後に抗菌薬を使用したにもかかわらず創感染症を発症してしまった症例は特殊なものであるため、これらを除いた感染症発症後の他剤無効例 19 例に限定すると、 β -ラクタム系抗菌薬に対する有効率は 70.0% (7/

Table 3. Clinical efficacy of pazufloxacin mesilate by severity of surgical infections

Infection	Severity	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
Peritonitis	moderate	10	7	2		1	9/10 (90.0)
	severe	3	1	1		1	2/3
	subtotal	13	8	3	0	2	11/13 (84.6)
Intraabdominal abscess	moderate	6	1	2	1	2	3/6
	severe	8	2	5	1		7/8
	subtotal	14	3	7	2	2	10/14 (71.4)
Cholecystitis	moderate	6	4	1		1	5/6
	severe	3	1	1		1	2/3
	subtotal	9	5	2	0	2	7/9
Cholangitis	moderate	6	3	3			6/6
	severe	2	2				2/2
	subtotal	8	5	3	0	0	8/8
Liver abscess	moderate	2	2				2/2
	severe	1		1			1/1
	subtotal	3	2	1	0	0	3/3
Wound infection (trauma,operative wound,burn)	moderate	20	4	11	5		15/20 (75.0)
	severe	1				1	0/1
	subtotal	21	4	11	5	1	15/21 (71.4)
Total	moderate	50	21	19	6	4	40/50 (80.0)
	severe	18	6	8	1	3	14/18 (77.8)
		68	27	27	7	7	54/68 (79.4)

* (excellent + good) / all cases × 100

Table 4. Clinical efficacy by daily dose of pazufloxacin mesilate

Daily dose	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
300 mg × 2	2	4	1		6/7
300 mg × 3		1			1/1
500 mg × 2	20	17	5	6	37/48 (77.1)
500 mg × 3	5	5	1	1	10/12 (83.3)
Total	27	27	7	7	54/68 (79.4)

* (excellent + good) / all cases × 100

Table 5. Clinical efficacy of pazufloxacin mesilate by underlying disease

Infection severity \ Underlying disease severity	Moderate (%)	Severe (%)	Total (%)
None or mild (%)	17/22 (77.3)	3/3	20/25 (80.0)
Moderate (%)	18/21 (85.7)	6/7	24/28 (85.7)
Severe (%)	5/7	5/8	10/15 (66.7)
Total (%)	40/50 (80.0)	14/18 (77.8)	54/68 (79.4)

□: 76.0% (19/25)

10), 他剤無効例全体に対する有効率は68.4% (13/19)であった。また, β -ラクタム薬アレルギー既往のある患者に対する臨床効果は2/2であった (Table 8)。

病巣より菌が分離された45例のうち, グラム陽性菌

Table 6. Clinical efficacy of pazufloxacin mesilate in SIRS patients and duration of infection before this trial

	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
Presence of SIRS					
No SIRS	16	15	4	4	31/39 (79.5)
SIRS	11	12	3	3	23/29 (79.3)
Duration of infections before this trial					
0~<1 week	24	16	3	4	40/47 (85.1)
1~<3 weeks	2	7	2	2	9/13 (69.2)
over 3 weeks	1	4	2	1	5/8

* (excellent + good) / all cases \times 100

単独感染の臨床効果は, 著効1例, 有効1例, やや有効4例で, 有効率は2/6にとどまったが, グラム陰性菌単独感染では, 著効3例, 有効3例で, 有効率は6/6, 嫌気性菌単独感染では, 著効1例, 有効1例と優れていた。しかも, 複数菌感染例でも, 著効10例, 有効14例, やや有効3例, 無効4例で, 有効率は77.4% (24/31)であった。全体として, 著効15例, 有効19例, やや有効7例, 無効4例で, 有効率は75.6% (34/45)であった (Table 9)。

P. aeruginosa 感染に対する臨床効果は, 腹膜炎1/1, 腹腔内膿瘍6/8, 創の二次感染4/4であった (Table 10)。単独菌感染の2例では著効1例, 有効1例で, 複数菌感染11例でも, 著効3例, 有効6例, 無効2例であり, 全体として有効率は84.6% (11/13)と優れていた (Table 11)。

以上のように, 本試験中における著効率は全体の39.7% (27/68)もあり, 特に腹膜炎, 肝・胆道感染症において著効率はそれぞれ61.5% (8/13), 60.0% (12/20)

Table 7. Clinical efficacy of pazufloxacin mesilate in non-responders to prior treatment with other antimicrobial agents

Prior treatment agents	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		Excellent	good	fair	poor	
β -lactams	16	5	7	2	2	12/16 (75.0)
penicillins	1		1			1/1
cephems	7	3	3			6/7
carbapenems	3	2	1			3/3
others	5		2	2	1	2/5
Oral quinolones	1	1				1/1
Others	2		1	1		1/2
Two or more agents	6		4	1	1	4/6
Total (%)	25	6	12	4	3	18/25 (72.0)

* (excellent + good) / all cases \times 100

Table 8. Clinical results of pazufloxacin mesilate in patients with allergy to β -lactam

Case no.	Age Sex B. W.	Diagnosis	Severity	Pretreatment	Pazufloxacin mesilate			Efficacy		Remarks
		Underlying disease and/or complication			g \times times	days	total (g)	bacteriological	clinical	
1	30 M unknown	Peritonitis due to appendicitis	moderate	-	0.5 \times 2	4	4.0	not tested	excellent	-
		-								
2	20 F 35	Intraabdominal abscess	severe	FOM 6.0 g \times 5 days	0.3 \times 3	8	6.9	no growth	good	GPT \uparrow LDH \uparrow γ -GTP \uparrow
		Crohn's disease	severe	ABK 0.2 g \times 4 days						

FOM: fosfomycin, ABK: arbekacin

ときわめて優れていた。以下に PZFX 注射薬が奏効した代表的な症例を紹介する (Table 12)。

症例 1. 腹腔内膿瘍。79 歳の男性、胃癌および小腸平滑筋肉腫で胃全摘術後、腸閉塞を起し腸切除術を施行した。術後より成人呼吸窮迫症候群 (adult respiratory distress syndrome: ARDS) となるも imipenem/cilastain (IPM/CS) 1 g, 19 日間投与により改善しつつあったが、投与中に再び全身状態が悪化し、術後 17 日後よりドレーンから膿の流出、術後肺炎が出現した。PZFX 注射薬 500 mg を 1 日 2 回、7 日間投与した結果、投与翌日に解熱、3 日後に CRP の改善、4 日後に排液が清明化した。膿瘍から検出された *Stenotrophomonas maltophilia* (MIC 0.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、*Enterococcus faecalis* (MIC 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、*Klebsiella oxytoca* (MIC 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は消失し、著効と判定した。

症例 2. 腹腔内膿瘍、術後創感染。59 歳の男性で Stage III の膵体部癌に対して膵体尾部切除術を施行したが、術後より膵炎発生し、さらに術後 5 日後に膵切離断より感染をきたし、ドレーンよりの排液が増加した。同時に創部感染も発症した。IPM/CS 1 g 8 日間投与し、一時軽快したが再燃し、膿汁の流出が増大するため、PZFX 注射薬 500 mg を 1 日 2 回、8 日間投与した結果、投与翌日より解熱、白血球数は 3 日後に 26,470/ mm^3 から 9,960/ mm^3 に改善、5 日後に正常化した。3 日後に自発痛、疼痛、圧痛、筋性防御が消失し、腹水と排液の性状が改善した。創感染部位は 2 日後に自発痛、圧痛、発赤が消失し、排膿が改善した。膿汁から検出された *P. aeruginosa* (MIC 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は消失し、著効と判定した。

症例 3. 肝膿瘍、腹腔内膿瘍。74 歳の女性で、胆管癌のため膵頭十二指腸切除術を施行、発熱が術後 3 週間続いたが、いったん解熱していた。解熱 10 日後再び発熱し、CT 検査で肝下面と肝内に膿瘍を認めた。PZFX 注射薬 500 mg を 1 日 2 回、13 日間投与した結果、38.0 $^{\circ}\text{C}$ の発熱が投与翌日に解熱し、2 日後に自発痛、疼痛、圧痛が消失し、胆汁の性状が正常化し、白血球数が 10,200/ mm^3 から 5 日後に 5,000/ mm^3 と正常化、CRP が 8.08 mg/dL から 1.27 mg/dL に改善した。胆汁から検出された *K. oxytoca* (MIC $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{mL}$)、*Citrobacter freundii* (MIC 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、*E. faecalis* (MIC 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$) および *Klebsiella pneumoniae* のうち、*E. faecalis* (MIC 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は残存したが、速やかに臨床症状が消失したことから著効と判定した。

症例 4. 胆嚢炎。胆嚢結石を基礎疾患に持つ 55 歳の男性で、3 日前より心窩部痛が出現していた。入院時体温 38.6 $^{\circ}\text{C}$ 、白血球数 16,000/ mm^3 、CRP 18.02 mg/dL、自発痛、疼痛、圧痛 (2+)、筋性防御 (+) であり、重症の胆嚢炎と診断した。外科的処置を行わずに PZFX 注射薬 500 mg を 1 日 2 回、7 日間投与した結果、投与 2 日後に解熱、3 日後に白血球数が 7,600/ mm^3 に正常化し、自発痛、疼痛、圧痛、筋性防御が消失したので、著効と判定した。CRP は 9 日後に正常化した。

症例 5. 胆管炎。85 歳の女性で、嘔吐、上腹部痛、腰痛のため近医を受診したが、翌日に来院、来院時血圧 80/50 mmHg とショック状態であり、重症胆管炎と診断した。また、体温 35.6 $^{\circ}\text{C}$ 、白血球数 30,500/ mm^3 、脈拍数 100/min と SIRS 状態であった。ショック状態を改善した後、ENBD を施行し、PZFX 注射薬 500 mg

Table 9. Clinical efficacy classified by causative organism

Organism			No. of case	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	
				excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPC	MRSA	3			3		0/3	
		α -streptococci	1			1		0/1	
		<i>E. faecalis</i>	2	1	1			2/2	
	subtotal			6	1	1	4	0	2/6
	GNB	<i>E. coli</i>	1	1					1/1
		<i>K. pneumoniae</i>	1	1					1/1
		<i>K. oxytoca</i>	1		1				1/1
		<i>E. aerogenes</i>	1		1				1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1				2/2
	subtotal			6	3	3		0	6/6
Anaerobes	β -fragilis	2	1	1				2/2	
subtotal			14	5	5	4	0	10/14 (71.4)	
Polymicrobial infection			31	10	14	3	4	24/31 (77.4)	
Total			45	15	19	7	4	34/45 (75.6)	

* (excellent + good) / all cases $\times 100$

Table 10-1. Clinical results pazufloxacin mesilate in *Pseudomonas aeruginosa* infections

Case no.	Age Sex B. W.	Diagnosis	Severity	Prior treatment	Pazufloxacin mesilate		
		Underlying disease and/or complication			g×times	days	total (g)
1	72 M 63.8	Intraabdominal abscess	moderate	IPM/CS 1.0 g×7 days ↓ SBT/CPZ 2.0 g×4 days	0.5×2	12	12.0
		Cholangioma	severe				
2	52 M 47.5	Intraabdominal abscess Cholangitis, Liver abscess	severe	IPM/CS 1.0 g×8 days ↓ PIPC 2.0×4 days	0.5×2	7	7.0
		Cancer of the head of the pancreas	severe				
3	59 M 62	Intraabdominal abscess Wound infection	severe	IPM/CS 1 g×8 days	0.5×2	8	8.0
		Pancreatic cancer (stage III) Postoperative pancreatitis	moderate				
4	44 M 49	Postoperative intraabdominal abscess	moderate	CMZ 4.0 g×6 days ↓ CZOP 2.0 g×4 days	0.5×2	8	8.0
		Rectal cancer (stage IV)	moderate				
5	33 M 59	Postoperative intraabdominal abscess	moderate	CFPM 2.0 g×4 days FOM 2.0 g×4 days	0.5×2	5	5.0
6	48 M 68.4	Intraabdominal abscess	moderate	-	0.3×2	3	1.8
		Rectal cancer	severe				
7	61 F 71.5	Intraabdominal abscess for peritonitis due to perforated appendicitis	severe	CFDN 0.3 g×4 days	0.5×3	6	8.5
		-					
8	59 M 68	Intraabdominal abscess	severe	FMOX 4.0 g×5 days ↓ AMK 0.2 g×7 days	0.5×3	4	5.5
		Rectal cancer	severe				
9	30 M 64	Peritonitis due to perforated appendicitis	moderate	-	0.5×2	5	4.5
		-					
10	58 M 48	Wound infection	moderate		0.5×2	5	5.0
		Intestinal obstruction	moderate				
11	41 F 38	Wound infection	moderate	FMOX 3.0 g×4 days ↓ CZOP 3.0 g×5 days	0.5×2	5	5.0
		Crohn's disease	sevete				
12	71 M 50	Wound infection	moderate	CMZ 2.0 g×7 days ↓ CLDM 1.2 g×3 days	0.5×3	10	14.5
		Disbetes mellitus	mild				
13	70 M 50	Wound infection	moderate	MINO 0.2 g×7 days	0.5×2	9	8.5
		Superior mesenteric artery thrombosis	severe				

IPM/CS: imipenem/cilastatin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, PIPC: piperacillin, CZOP: cefozopran, FMOX: flomoxef, CMZ: cefmetazole, CFPM: cefepime, FOM: fosfomicin, CLDM: clindamycin, AMK: amikacin, CFDN: cefdinir, MINO: minomycin

Table 10-2. Clinical results pazufloxacin mesilate in *Pseudomonas aeruginosa* infections

Case no.	Causative organismis	MIC (μg/mL)	Efficacy		Remarks
			bacteriological	clinical	
1	<i>P. aeruginosa</i> 3+ <i>E. faecalis</i> 3+ ↓ NT	NT NT	unknown	poor	-
2	<i>P. aeruginosa</i> 3+ ↓ NT	NT	unknown	good	-
3	<i>P. aeruginosa</i> 3+ ↓ (-)	0.39	eradicated	excellent	
4	<i>P. aeruginosa</i> 3+ <i>E. faecalis</i> 3+ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 2+	0.39 100 1.56	partially eradicated	good	
5	<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. faecalis</i> 2+ <i>E. avium</i> 2+ ↓ <i>B. fragilis</i> 2+	NT 1.56 1.56 3.13	replaced	poor	-
6	<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i> 3+ ↓ (-)	0.2 NT	eradicated	good	-
7	<i>P. aeruginosa</i> 2+ <i>B. stercoris</i> 2+ <i>B. ovatus</i> 2+ <i>E. coli</i> + ↓ (-)	0.78 6.25 6.25 NT	eradicated	excellent	-
8	<i>P. aeruginosa</i> 4+ <i>B. fragilis</i> 2+ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 4+	0.78 6.25 NT	partially eradicated	good	GOT ↑ GPT ↑ LDH ↑
9	<i>P. aeruginosa</i> 2+ <i>a-streptococcus</i> 2+ <i>P. intermedia</i> 2+ <i>B. fragilis</i> 2+ <i>P. micros</i> 2+ ↓ (-)	0.39 3.13 1.56 6.25 0.39	eradicated	excellent	-
10	<i>P. aeruginosa</i> 3+ <i>B. faecalis</i> 3+ ↓ <i>P. aeruginosa</i> + <i>E. faecalis</i> +	0.39 3.13 0.39 3.13	decreased	good	-
11	<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>Bacteroides</i> sp. + ↓ (-)	0.20 3.13 12.5	eradicated	excellent	WBC ↓
12	<i>P. aeruginosa</i> 3+ <i>E. faecalis</i> 2+ <i>B. fragilis</i> + ↓ (-)	0.39 100 NT	eradicated	good	-
13	<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. faecium</i> 3+ <i>E. avium</i> 2+ <i>P. tetradius</i> 3+ <i>B. uniformis</i> + ↓ <i>P. tetradius</i> +	3.13 6.25 1.56 1.56 >100 1.56	partially eradicated	good	-

Table 11. Clinical efficacy of pazufloxacin mesilate in *Pseudomonas aeruginosa* surgical infections

	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)
	excellent	good	poor	
Monomicrobial infection	1	1		2/2
Polymicrobial infection	3	6	2	9/11 (81.8)
Total	4	7	2	11/13 (84.6)

* (excellent + good) / all cases × 100

を1日2回、9日間投与した結果、投与翌日に体温が平熱化、胆汁の性状が改善し、4日後に白血球数が7,400/mm³に正常化、7日後にCRPは9.05 mg/dLから1.04 mg/dLに改善した。胆汁から検出された *Morganella morganii* (MIC ≤ 0.025 μg/mL), *Enterococcus avium* (MIC 12.5 μg/mL), *K. oxytoca*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* のうち、*E. coli* と *C. perfringens* が残存したが、臨床症状の改善から著効と判定した。

症例6. 術後創感染。41歳の女性で、クローン病にて腸切除術を施行し、術後は flomoxef (FMOX) 3g を4日間、つづいて cefozopran (CZOP) 3g を5日間投与したが、創の発赤と排膿を認め、創開放を施行した翌日より PZFX 注射薬 500 mg を1日2回、5日間投与した結果、投与翌日に解熱、投与4日後に自発痛、圧痛、発赤、排膿が消失した。膿から検出された *P. aeruginosa* (MIC 0.2 μg/mL), *E. faecalis* (MIC 3.13 μg/mL), *Bacteroides* sp. (MIC 12.5 μg/mL) は消失し、著効と判定した。

症例7. 虫垂穿孔性腹膜炎による腹腔内膿瘍。61歳の女性で、腹腔鏡下虫垂切除術と腹腔内膿瘍洗浄ドレナージ術を施行し、術当日より PZFX 注射薬 500 mg を1日3回、6日間投与した結果、6日後に解熱、白血球数も11,500/mm³から6,700/mm³と正常化し、CRPも10.8 mg/dLから4.3 mg/dLに改善、自発痛、疼痛、圧痛、筋性防御も消失した。腹腔内膿瘍から検出された *P. aeruginosa* (MIC 0.78 μg/mL), *Bacteroides stercoris* (MIC 6.25 μg/mL) および *Bacteroides ovatus* (MIC 6.25 μg/mL) は消失し、著効と判定した。

症例8. 穿孔性虫垂炎による腹膜炎。30歳の男性で、虫垂切除術と腹腔ドレナージ術を施行し、術当日より PZFX 注射薬 500 mg を1日2回、5日間投与した。投与翌日に排液が清明化、自発痛、疼痛、圧痛、筋性防御が消失し、投与4日後に解熱した。投与開始3日後より開放創から排膿を認めたが、洗浄のみで軽快した。膿性腹水より検出された *P. aeruginosa* (MIC 0.39 μg/mL), *a-streptococcus* (MIC 3.13 μg/mL), *Prevotella intermedia* (MIC 1.56 μg/mL) と *Bacteroides fragilis*

(MIC 6.25 μg/mL) は消失し、著効と判定した。

3. 細菌学的効果

細菌学的効果が判定できた43例のうち、グラム陽性菌単独感染6例では消失1例、菌交代1例、不変3例、判定不能1例で、消失と菌交代を合わせた消失率は2/5であった。グラム陰性菌単独感染6例では消失3例、減少1例、判定不能2例で消失率は3/4であった。嫌気性菌単独感染2例では消失1例、減少1例であった。複数菌感染29例では、消失12例、減少または一部消失12例、菌交代1例、不変1例、判定不能3例で、消失率は50.0% (13/26)であった (Table 13)。特に、*P. aeruginosa* は、単独菌感染では、消失1例、判定不能1例であり、複数菌感染では、消失5例、減少または一部消失4例、菌交代1例、判定不能1例で、不変は無く消失率は60.0% (6/10)であり、全体としての消失率は63.6% (7/11)であった (Table 14)。

本薬投与前の分離菌のうち、MICを測定できた75株の主なMIC分布は、MIC ≤ 0.025 μg/mLに13株 (17.3%)、MIC 3.13 μg/mLに11株 (14.7%)で、MIC₅₀は1.56 μg/mL、MIC₉₀は12.5 μg/mLであった。主な分離菌のMIC₅₀とMIC₉₀はグラム陽性球菌の *E. faecalis* でそれぞれ3.13および100 μg/mL、グラム陰性菌では、*E. coli* でそれぞれ ≤ 0.025 および 0.05 μg/mL、*P. aeruginosa* でそれぞれ0.39 および 0.78 μg/mL、嫌気性菌では *B. fragilis* でそれぞれ6.25 および 12.5 μg/mLであった。したがって、MIC ≤ 0.025 μg/mLで菌消失率は84.6% (11/13)、MIC 3.13 μg/mLで72.7% (8/11)で、MIC未測定を加えた全体の消失率は75.0% (69/92)であった。主な分離菌では、*E. faecalis* で消失率80.0% (8/10)、*E. coli* で81.8% (9/11)、*P. aeruginosa* で72.7% (8/11)であった (Table 15)。*P. aeruginosa* に関して、他の抗菌薬とMICを比較してみたところ、PZFXのMIC₉₀値はIPM, CAZ, GMの1/4~1/8、CPFXの2倍であった (Table 16)。

4. 安全性の評価結果

1) 副作用・臨床検査値異常

皮内反応未実施1例と過去半年以内に他の治験に組み入れられていたことがあとから判明した1例の計2例を除外した解析対象83例のうち、副作用は、全身発疹・掻痒感1例、下血の増強1例、皮疹1例の計3例を認めた (Table 17)。いずれも治験担当医師の判断で投与を中止され、中止日ないし中止後2日で症状は消失し、副作用の程度は中等度と判定された。そのうち、下血の増強がみられた症例は本薬投与3日前よりすでに下血を認めており、止血剤とともに本薬の投与が開始されたが、投与開始日に下血が増強したが、投与開始日に実施した大腸内視鏡検査により直腸多発性潰瘍を発見した症例であった。投与中止日に下血は消失した。

これと別に、DICが重篤化した虚血性大腸炎による

Table 12. Clinically excellent results of pazufloxacin mesilate in patients with surgical infections

Case no.	Age Sex B. W.	Diagnosis	Severity	Prior treatment	Pazufloxacin mesilate			Causative organisms	MIC (μg/mL)	Efficacy		Remarks
		Underlying disease and /or complication			g×times	days	total (g)			bacteriological	clinical	
1	79 M 38	Intraabdominal abscess	moderate	IPM/CS 1 g×19 days	0.5×2	14	14.0	<i>S. maltophilia</i> 2+ <i>E. faecalis</i> 2+ <i>K. oxytoca</i> + ↓ (-)	0.2 100 0.05	eradicated	excellent	Eos ↑
		Hypertension Cerebral infarction Postoperative pneumonia Bronchiectasis	moderate									
2	59 M 62	Intraabdominal abscess Postoperative wound infection	severe	IPM/CS 1 g×8 days	0.5×2	8	8.0	<i>P. aeruginosa</i> 3+ ↓ (-)	0.39	eradicated	excellent	-
		Pancreatic cancer (stage III) Postoperative pancreatitis	moderate									
3	74 F 49.6	Liver abscess Postoperative intraabdominal abscess	moderate	-	0.5×2	13	13.0	<i>K. oxytoca</i> 3+ <i>C. freundii</i> 3+ <i>E. faecalis</i> 3+ <i>K. pneumoniae</i> 2+ ↓ <i>E. faecalis</i> 3+	≤0.025 0.2 0.39 NT	partially eradicated	excellent	-
		Pancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma	moderate									
4	55 M 75	Cholecystitis	severe	-	0.5×2	7	6.5	NT ↓ NT		unknown	excellent	-
		Cholelithiasis	moderate									
5	85 F 57	Cholangitis	severe	-	0.5×2	9	8.5	<i>M. morgani</i> + <i>E. avium</i> + <i>K. oxytoca</i> 2+ <i>E. coli</i> 3+ <i>C. perfringens</i> + ↓ <i>C. perfringens</i> 3+	≤0.025 12.5 NT NT NT	Partially eradicated	excellent	
		Choledocholithiasis	moderate									
6	41 F 38	Postoperative wound infection	moderate	FMOX 3 g×4 days ↓ CZOP 3 g×5 days	0.5×2	5	5.0	<i>P. aeruginosa</i> + <i>F. faecalis</i> + <i>Bacteroides</i> sp. + ↓ (-)	0.2 3.13 12.5	eradicated	excellent	WBC ↓
		Crohn's disease	severe									
7	61 F 71.5	Intraabdominal abscess for peritonitis due to perforated appendicitis	severe	CFDN 0.3 g×4 days	0.5×3	6	8.5	<i>P. aeruginosa</i> 2+ <i>B. stercoris</i> 2+ <i>B. ovatus</i> 2+ <i>E. coli</i> + ↓ (-)	0.78 6.25 6.25 NT	eradicated	excellent	-
		-										
8	30 M 64	Peritonitis due to perforated appendicitis	moderate	-	0.5×2	5	4.5	<i>P. aeruginosa</i> 2+ <i>a-streptococcus</i> 2+ <i>P. intermedia</i> 2+ <i>B. fragilis</i> 2+ ↓ (-)	0.39 3.13 1.56 6.25	eradicated	excellent	-
		-										

IPM/CS: imipenem/cilastatin, FMOX: flomoxef, CZOP: ceftazidime, CFDN: cefdinir, ENBD: endoscopic nasobiliary drainage

腹膜炎に対して開腹手術を行い人工肛門を造設し、救命できると考え、術後に治験に組み入れられたが、治験薬投与終了約1か月後に死亡した症例が1例あった。本例は腹膜炎の抗菌薬治療として本試験を開始したものの症状改善が認められないため本薬投与を中止した。大腸壊死により人工肛門が脱落していることが中止後に判明し、人工肛門を再建し、腹膜炎手術とともに他薬による化学療法 (meropenem, minocyclin+cefepime) を施したが、腹膜炎が遷延して全身状態が重篤化し、多臓器不全 (multiple organ failure: MOF) に至り救命できなかった。したがって、本薬との因果関係はないと判定した。

副作用解析対象例から臨床検査が不十分であった4例を除外した、臨床検査値異常の解析対象79例のうち、14例 (17.7%) に本薬に起因すると思われる臨床検査値異常を認めた。主なものは血清トランスアミナーゼ値の上昇で、そのほか白血球減少1例、好酸球増多1

例等を認めた (Table 18)。

副作用の発現頻度と年齢との関係を見ると、65歳未満で2.0% (1/49)、65歳以上で5.9% (2/34)であった。しかし、75歳以上80歳未満7例と80歳以上8例に副作用を認めなかった。また、臨床検査値異常は、65歳未満で26.7% (12/45)、65歳以上で5.9% (2/34)であった。75歳以上80歳未満で1/7、80歳以上で1/8であった (Table 19)。

また、副作用の発現頻度は、併用薬のない場合は1.8% (1/57)であり、併用時は7.7% (2/26)であった。そのなかで、抗炎症剤・グロブリン製剤併用時は副作用の発現頻度が9.1% (1/11)であり、抗菌薬・抗炎症剤・グロブリン製剤以外との併用時の副作用発現頻度の9.1% (1/11)と差はなかった。また、臨床検査値異常の頻度は、併用時は20.8% (5/24)と非併用時の16.4% (9/55)と差はなかった。そのなかで、抗炎症剤・グロブリン製剤併用時は18.2% (2/11)であり、抗菌薬・

Table 13. Bacteriological efficacy of pazufloxacin mesilate classified by causative organism

Organism			No. of case	Bacteriological efficacy					Eradication rate* (%)	
				eradicated	Reduced or partially eradicated	replaced	unchanged	unknown		
Monomicrobial infection	GPC	MRSA	3				2	1	0/2	
		α -streptococci	1				1		0/1	
		<i>E. faecalis</i>	2	1		1			2/2	
		subtotal	6	1	0	1	3	1	2/5	
	GNB	<i>E. coli</i>	1	1					1/1	
		<i>K. pneumoniae</i>	1					1	0	
		<i>K. oxytoca</i>	1		1				0/1	
		<i>E. aerogenes</i>	1	1					1/1	
		<i>P. aeruginosa</i>	2	1				1	1/1	
		subtotal	6	3	1	0	0	2	3/4	
	Anaerobes	<i>B. fragilis</i>	2	1	1				1/2	
	subtotal			14	5	2	1	3	3	6/11 (54.5)
	Polymicrobial infection			29	12	12	1	1	3	13/26 (50.0)
	Total			43	17	14	2	4	6	19/37 (51.4)

* (eradicated + replaced) / (all cases - unknown) \times 100

Table 14. Bacteriological efficacy in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections

	No. of case	Bacteriological efficacy					Eradication rate* (%)
		eradicated	Reduced or partially eradicated	replaced	unchanged	unknown	
Monomicrobial infection	2	1				1	1/1
Polymicrobial infection	11	5	4	1		1	6/10 (60.0)
Total	13	6	4	1		2	7/11 (63.6)

* (eradicated + replaced) / (all cases - unknown) \times 100

Table 15. Bacterial eradication at the MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of pazufloxacin for the strains isolated

Organism	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Not test	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>															1/1	1/1
MSSA				0/1												0/1
MRSA						0/1		1/2	0/1							1/4
<i>S. agalactiae</i>															0/1	0/1
α -streptococci								1/2	1/1							2/3
<i>E. faecalis</i>					0/1		1/1	2/3				1/1	3/3		1/1	8/10 (80.0)
<i>E. faecium</i>									1/1							1/1
<i>E. avium</i>							2/2	0/1		1/1						3/4
<i>E. coli</i>	5/6	1/1													3/4	9/11 (81.8)
<i>E. tarda</i>	1/1															1/1
<i>C. freundii</i>			0/1	1/1												1/2
<i>Citrobacter</i> sp.	1/1															1/1
<i>K. pneumoniae</i>		0/1													1/1	1/2
<i>K. oxytoca</i>	2/3	1/1													1/1	4/5
<i>K. lebsiella</i> sp.															1/1	1/1
<i>E. aerogenes</i>	1/1	1/1														2/2
<i>M. morgani</i>	1/1															1/1
<i>P. aeruginosa</i>				2/2	3/5	1/2		1/1							1/1	8/11 (72.7)
<i>S. maltophilia</i>				1/1												1/1
<i>P. magnus</i>								1/1								1/1
<i>P. micros</i>					1/1											1/1
<i>P. tetradius</i>							0/1									0/1
<i>E. lentum</i>							0/1									0/1
<i>C. perfringens</i>															0/2	0/2
Anae. GPC															1/1	1/1
<i>B. fragilis</i>									3/3	0/1					3/3	6/7
<i>B. distasonis</i>								1/1								1/1
<i>B. ovatus</i>									1/1							1/1
<i>B. thetaiotaomicron</i>										1/1						1/1
<i>B. uniformis</i>								1/1		1/1				1/1		3/3
<i>B. stercoris</i>									1/1							1/1
<i>B. caccae</i>										0/1						0/1
<i>Bacteroides</i> sp.										1/1						1/1
<i>P. intermedia</i>							1/1									1/1
<i>P. melaninogenica</i>						1/1										1/1
<i>P. oris</i>														1/1		1/1
<i>P. buccae</i>						1/1										1/1
<i>Prevotella</i> sp.						1/1								1/1		2/2
Total	11/13 (84.6)	3/4	0/1	4/5	4/7	4/6	5/8	8/11 (72.7)	6/7	4/6		1/1	3/3	3/3	13/17 (76.5)	69/92 (75.0)

抗炎症剤・グロブリン製剤以外との併用時は30.0% (3/10)であった(Table 20)。今回、痙攣誘発のためCPFXとの併用禁忌とされているケトプロフェンが10日間併用された症例が1例あったが、痙攣誘発等の副作用や臨床検査値異常は認めなかった。

2) 安全率の評価結果

安全性解析対象79例のうち、安全である62例、ほぼ安全である11例、やや問題がある6例で、安全であ

るとされたのは78.5%(62/79)であった(Table 21)。

5. 有用性の評価結果

臨床効果・安全性を勘案して判定した有用性は、解析対象66例中、きわめて有用18例、有用29例、やや有用10例、有用性なし9例で、有用以上の有用率は71.2%(47/66)であった(Table 22)。

6. 体内動態の成績

体内動態試験は13例に試みたが、試験方法の不遵守

Table 16. MIC against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from surgical infections (n = 10)

	Range of MIC	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Pazufloxacin	0.2 ~ 3.13	0.39	0.78
Ciprofloxacin	0.05~0.78	0.1	0.39
Ceftazidime	0.78~6.25	1.56	3.13
Imipenem/cilastatin	0.78~3.13	1.56	3.13
Gentamicin	0.78~6.25	3.13	6.25

Table 17. Adverse effects of pazufloxacin mesilate in surgical infections

Symptoms	No. of cases	Relation to the drug		
		definite	probable	possible
Rash and itching	1	1		
Melena	1			1
Eruption	1			1
Total	3	1		2

Incidence of side effects: 3/83 (3.6%)

Table 18. Abnormal laboratory findings

Parameters	No. of cases	Relation to the drug		
		definite	probable	possible
s-GOT ↑ · s-GPT ↑ · Al-P ↑ · γ-GTP ↑	1		1	
s-GOT ↑ · s-GPT ↑ · Al-P ↑	2			2
s-GOT ↑ · s-GPT ↑ · LDH ↑	1			1
s-GOT ↑ · s-GPT ↑ · γ-GTP ↑	1			1
s-GPT ↑ · LDH ↑ · γ-GTP ↑	1			1
s-GOT ↑ · s-GPT ↑	2			2
LDH ↑	1			1
CPK ↑	1			1
WBC ↓	1			1
Plt ↑	1			1
Eos ↑	1			1
occult blood (+)	1			1
Total	14	0	1	13

Incidence of abnormal laboratory data: 14/79 (17.7%)

Table 19. Adverse effects and laboratory findings in over 65 years old patients

Items	Age (yr)				Total
	~64	65~	75~79		
			75~79	80~	
Adverse effects	1/49 (2.0%)	2/34 (5.9%)	0/7	0/8	3/83 (3.6%)
Laboratory findings	12/45 (26.7%)	2/34 (5.9%)	1/7	1/8	14/79 (17.7%)

Table 20. Adverse effects and abnormal laboratory findings when taking concomitant agents

Concomitant agents	Adverse effects (%)	Abnormal laboratory findings (%)
None	1/57 (1.8)	9/55 (16.4)
Antimicrobial agents	0/4	0/3
Anti-inflammatory drugs, globulin preparations	1/11 (9.1)	2/11 (18.2)
Others	1/11 (9.1)	3/10 (30.0)
Total	3/83 (3.6)	14/79 (17.7)

2例を除外した11例で解析した。体内動態試験では副作用や臨床検査値異常を認めなかった。

1) 胆嚢組織内濃度と胆嚢胆汁中移行

PZFX 注射薬 500 mg 投与終了 1.33~2 時間後の胆嚢組織内濃度は 18.7~35.5 $\mu\text{g/g}$ (n=3) であり、投与終了 1.25~1.72 時間後の胆嚢胆汁中濃度は 41.1~46.5 $\mu\text{g/mL}$ (n=3) であった。また、投与終了 1.67~2.5 時間後の血清中濃度は 3.69~5.09 $\mu\text{g/mL}$ (n=3) であった。しかし、投与終了 0.5 時間後と早い時間では胆嚢組織内濃度、胆嚢胆汁中濃度および血清中濃度はそれぞれ 9.85 $\mu\text{g/g}$ (n=1), 4.27 $\mu\text{g/mL}$ (n=1), 19.0 $\mu\text{g/mL}$ (n=1) であった (Table 23)。

2) 肺組織内濃度

PZFX 注射薬 500 mg を投与した 5 例における投与終了 1 時間後の肺組織内濃度は 3.49~12.7 $\mu\text{g/g}$ (n=5) で、その時の血清中濃度は 3.20~9.40 $\mu\text{g/mL}$ (n=5) であり、対血清比は 1.1~1.5 であった (Table 24)。

3) 感染創の膿汁中への移行性

PZFX 注射薬 500 mg を投与した感染創を有する 2 例における投与終了 1 時間後の膿汁中濃度は 4.61, 4.84 $\mu\text{g/mL}$ (n=2) で、その時の血清中濃度はそれぞれ 10.5, 8.12 $\mu\text{g/mL}$ (n=2) であり、対血清比は 0.4, 0.6 であ

った (Table 25)。

III. 考 察

わが国における外科領域感染症は、1980 年代後半に重篤な MRSA 感染症が問題となってから、手術部位および手術の汚染度による術前・術後抗菌薬の使用法の制限規定および vancomycin と arbekacin の使用許可により、重篤な MRSA 感染症は減少した⁶⁾。しかし、術後感染発症阻止抗菌薬の主流が第 3 世代セフェム薬から第 1 世代、第 2 世代セフェム薬に変更されるに伴い術後感染症の主要起炎菌は *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Bacteroides* 属が増加してきた⁷⁾。特に *P. aeruginosa* は多くの薬剤に対する耐性能をもち宿主免疫状態が低下した時に日和見感染菌として検出されてくるため、外科治療の予後に大きな影響を及ぼしている⁸⁾。また、外科領域感染症では 2 種以上の複数菌感染が多いため、FMOX, IPM/CS などの広域スペクトルを持つ β -ラクタム系抗菌薬が選ばれてきた。

注射用ニューキノロン薬が開発されれば、その広い抗菌スペクトルと良好な組織移行性から外科領域感染症の治療に大きく貢献すると期待される⁹⁾。その反面、高い血中濃度はかえってショックや痙攣などの副作用の出現増が懸念される¹⁰⁾ため、わが国においては注射用ニュー

Table 21. Overall safety of pazufloxacin mesilate

No. of cases	Safe	Nearly safe	Slight problem	Problem	Safety rate* (%)
79	62	11	6	0	62/79 (78.5)

*safe/all cases \times 100

Table 22. Usefulness of pazufloxacin mesilate

No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate*
66	18	29	10	9	47/66 (71.2)

* (very useful + useful) all cases \times 100

Table 23. Concentration of pazufloxacin in the gallbladder tissue

Case no.	Dose (mg)	Concentrations of pazufloxacin					
		serum ($\mu\text{g/mL}$)	sampling time	gallbladder			
				tissue ($\mu\text{g/g}$)	sampling time	bile ($\mu\text{g/mL}$)	sampling time
1	500	19.0	0.5	9.85	0.5	4.27	0.5
2	500	3.91	1.67	35.5	1.33	41.9	1.25
3	500	3.69	1.67	18.7	2	46.5	1.72
4	500	5.09	2.5	20.8	1.63	41.1	1.38

Table 24. Concentration of pazufloxacin in the pulmonary tissue

Case no.	Dose (mg)	Time (h)	Serum ($\mu\text{g/mL}$)	Pulmonary tissue ($\mu\text{g/g}$)	P/S ratio
1	500	1	3.20	3.49	1.1
2	500	1	3.87	5.85	1.5
3	500	1	6.10	7.96	1.3
4	500	1	6.90	9.77	1.4
5	500	1	9.40	12.7	1.4

Table 25. Concentration of pazufloxacin in pus discharge

Case no.	Dose (mg)	Time (h)	Concentrations		P/S ratio
			serum ($\mu\text{g/mL}$)	pus ($\mu\text{g/mL}$)	
1	500	1	8.12	4.84	0.6
2	500	1	10.5	4.61	0.4

キノロン薬ははまだ適応許可されるに至っていない¹¹⁾。

最近ようやく、静脈内投与による高い血中濃度に到達しても安全に使用できるニューキノロン薬として、PZFX 注射薬の開発が進められ、すでに臨床第Ⅱ相試験において、PZFX 注射薬は外科¹²⁾、内科¹³⁾、泌尿器科¹⁴⁾などの感染症に対して有用性が認められている。なかでも、外科・救急外科領域感染症に対する成績は良好であり、特に *P. aeruginosa* 感染症に有効であることが示唆され、しかも注射用ニューキノロン薬の静脈内投与時に危惧されてきたショックや痙攣は認められていない¹²⁾。

今回、PZFX 注射薬の外科領域感染症に対する有効性と安全性をさらに追加検討すべく、80歳以上の高齢者も対象に含めて、一般臨床試験および体内動態試験を実施した。

本試験で分離された菌は、*Enterococcus* 属、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*Bacteroides* 属が大半を占め、しかも複数菌感染の形態をとり外科領域感染症の現状をよく反映していた。*P. aeruginosa* の検出率は 19.1% (13/68) であり、近年の注射用抗菌薬の外科領域感染症に対する臨床試験の *P. aeruginosa* 検出率である 9.6~10.5%¹⁵⁻¹⁷⁾ より高かった。また、投与開始時 SIRS を呈していた感染症が 42.6% (29/68) も含まれており、感染症の重症度の高い臨床試験であるといえる。

今回の成績を各疾患別に考察すると、重症の胆道感染症では治療として絶食管理となるため注射用抗菌薬の適応となる。ニューキノロン薬は、胆嚢炎・胆管炎ばかりでなく腹膜炎などの起炎菌を十分にカバーできるため、注射用ニューキノロン薬が開発されれば、消化器外科感染症の治療に大きく貢献できると期待される。その意味で、今回の PZFX 注射薬の肝・胆道感染症に対する臨床効果は、著効率 60.0% (12/20)、有効率 90.0% (18/20) と優れていること、その胆嚢組織内濃度は平均 25.0 $\mu\text{g/g}$ (18.7~35.5 $\mu\text{g/mL}$)、胆嚢胆汁中濃度は平均 43.2 $\mu\text{g/mL}$ (41.1~46.5 $\mu\text{g/mL}$) であり、それぞれ高濃度に移行していたことから裏付けられる。したがって、PZFX 注射薬は腎排泄型薬剤ではあるが、胆道系への移行も薬剤濃度的には十分にあり、ニューキノロン薬の殺菌機序である高濃度短時間殺菌作用¹⁸⁾が十分に発揮された結果と考える。

腹腔内感染症に対する有効率は腹膜炎で 84.6% (11/13)、腹腔内膿瘍で 71.4% (10/14) であった。腹膜炎の治療は、手術による原発菌の除去とともに抗菌薬療法をただちに開始するが、下部消化管穿孔による腹膜炎では *E. coli* などの好気性グラム陰性菌と *B. fragilis* などの嫌気性菌の混合感染である場合が多いため、抗菌薬は広域抗菌スペクトルを有するカルバペネム薬か2つの抗菌薬を併用する方法が選択される¹⁹⁾。この抗菌スペクトルからも、PZFX 注射薬は単剤でカルバペネム薬と

同様に腹膜炎の治療に有効であるといえる。また、腹腔内膿瘍は術後に β -ラクタム薬が使用された後に二次感染として発症し、交代菌として *P. aeruginosa* が高率に検出される。本試験でも腹腔内膿瘍の 57.1% (8/14) に *P. aeruginosa* が検出された。しかも、 β -ラクタム薬では効果が認められず *P. aeruginosa* が検出された腹腔内膿瘍に対する PZFX 注射薬の有効率は 5/7 であり、このような症例に治療効果が期待できるといえる。

創の二次感染に対する有効率は 71.4% (15/21) であったが、*P. aeruginosa* が検出された4例は全例有効以上であった。PZFX の創部の膿汁中への移行は平均 4.73 $\mu\text{g/mL}$ であり、本試験で分離された *P. aeruginosa* の MIC₉₀ の 0.78 $\mu\text{g/mL}$ の 6 倍に達している。しかし、創の二次感染において臨床効果ありと判定されなかった6例は、外科的処置が不十分であったと考えられる症例や長期間の治療の後にエントリーされた症例であり、本薬でも対応が難しかったと考えられた。

基礎疾患・合併症および感染症の重症度と有効率との関係については、感染症が重症、中等症のいずれに対しても PZFX 注射薬は同等の有効率を示しており、感染症の重症度には影響されなかった。一方、基礎疾患あるいは合併症のいずれかが重症の場合は、中等症以下と比べて、有効率がやや低下した。しかしながら、感染症、基礎疾患・合併症ともに重症の最重症例に対しても 5/8 の有効率を示したことは重症感染症に十分対応できると考える。

また、近年は敗血症を感染症+SIRS と定義すること²⁰⁾が普及してきており、この観点から今回の成績を捉えると、PZFX 注射薬は投与開始時 SIRS を呈していた 29 例に対しても non-SIRS 感染症と同等の有効率を示したことは特記すべきことである。SIRS は侵襲によって全身的な炎症反応が惹起されている状態である。外傷、熱傷、外科的侵襲などにより起こる病態であるが、臨床的には感染症を伴う場合が多い。SIRS ではグラム陰性桿菌感染症が大きな役割を示し、そのエンドトキシンによって、マクロファージ、血管内皮細胞、好中球、リンパ球などの細胞から IL-1, IL-6, IL-8, TNF, PAF などのサイトカインが産生され、これらが生体の多くの細胞に刺激を与え、多臓器障害 (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) を引き起こす原因となり、MODS へと移行すれば予後は悪くなる²¹⁾。PZFX 注射薬が SIRS を呈した感染症に奏効したことは SIRS から MODS への移行を防止する意味でも重要である。

また、感染症の罹病期間が長くなるほど治療に難渋する。特に3週間以上経過した症例ではそれまで使用していた抗菌薬にも無効となり、交代菌の出現により抗菌薬の変更が数回行われ、しかも宿主の状態も悪化してきているため、それ以後に投与する抗菌薬の選択は非常に困難になる。本試験において罹病期間が3週間以上の

症例に対する有効率は5/8が得られている。このように、抗菌機序の異なる PZFX 注射薬を選択できるようになれば、抗菌薬の使用順を含めた新たな長期感染症戦略を立てることが可能になる。

β -ラクタム薬にアレルギーを示す患者に対して、現状では外科領域感染症の治療に使用できる抗菌薬が大きく制限され有効性を期待できる抗菌薬はほとんどなく、治療に苦慮する。本試験において PZFX 注射薬は、 β -ラクタム薬アレルギー患者の感染症2例に対しても有効であったことより、 β -ラクタム薬アレルギー患者の感染症治療に対しても有用といえよう。

細菌学的効果について、検出株数の多かった *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides* 属の消失率は、*P. aeruginosa* では72.7%であり、他は80%以上であった。特に外科領域感染症において *P. aeruginosa* 消失率が70%を超えたことは、臨床効果と合わせて大きな意義がある。

P. aeruginosa は宿主の免疫状態が悪くなった場合に日和見的に検出されてくるため、たとえ抗菌薬に感受性があっても *P. aeruginosa* を除去できないことが多々ある⁹⁾。今回、*P. aeruginosa* 感染症で他剤無効症例にも PZFX 注射薬は奏効していたことは、ニューキノロン薬の良好な組織移行性と *P. aeruginosa* に対する短時間殺菌作用および β -ラクタム薬とは異なる抗菌機序によると考える。すなわち、分裂中の菌は菌全体の1%にも満たないため β -ラクタム薬では、治療初期の殺菌には時間を要する。また、たとえ菌量が低下したとしても分裂期にない菌に対しては殺菌できない。さらに、宿主の免疫状態が低下した状態では、残存菌を排除できない。PZFX は分裂期にない菌に対しても分裂期と同様の短時間殺菌が可能であり²²⁾、治療初期において殺菌速度が大きく、しかも良好な組織移行性を有するために *P. aeruginosa* の消失率が高かったと考える。

MIC 測定を行った *P. aeruginosa* 10 株の MIC₉₀ は PZFX, CPFX が IPM, CAZ, GM の 1/4~1/8 であり、しかも IPM 耐性 *P. aeruginosa* に対しても PZFX は交差耐性を示していない²²⁾。外科では現在 *P. aeruginosa* 感染症に対して IPM を切り札として使用しているが、PZFX 注射薬が加われば、IPM が無効であった場合に対応可能になる。むしろ、多数の臨床実績のある IPM を切り札として使用し、PZFX 注射薬を IPM 使用前に *P. aeruginosa* 感染症に選択する考えもある²³⁾。いずれにしても PZFX 注射薬は外科領域の *P. aeruginosa* 感染症に対して有益な抗菌薬と期待できる。

Enterococcus は外科領域感染症では起炎性には疑問とされることが多く、感染症の治療上、第1目標とはならない場合が多い。しかし、単独では強い病原性は発揮しなくとも、白血球の殺菌能を弱めることが病原性の本態であるとの報告²⁴⁾や、他菌種との混合感染時に

ampicillin, amoxicillin は影響を受け殺菌力が低下するとの報告があり²⁵⁾、混合感染として検出された場合には注意を要する。PZFX 注射薬投与後に *Enterococcus* が残存した症例があったが、いずれの症例も有効以上であり、問題とはならなかった。しかし、最近話題になりつつある vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) に関しては、欧米と抗菌薬の使用背景が異なるが、今後の課題であろう。

Bacteroides 属、*Prevotella* 属は、混合感染時には、 β -lactamase 産生により、セフェム薬を分解するためセフェム薬が効かなくなる可能性がある。通常、好気性グラム陰性菌との混合感染の感染形態をとるが、相手方の菌を殺菌することにより、混合感染環境が破壊され嫌気性菌も消失することが多い。PZFX 注射薬は化学構造上、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属の β -lactamase に分解されない特徴を有し、相手方となるグラム陰性桿菌を殺菌したために、嫌気性菌の消失が得られたと考える。膿瘍へのドレナージなど十分な外科的処置とともに PZFX 注射薬を投与すれば、嫌気性菌感染症に対しても有用である。

臨床第Ⅱ相試験で外科における術後の肺炎に有効であったことの証明として、PZFX の肺組織移行性に対する検討を実施した。PZFX 注射薬投与終了後の肺組織内濃度は平均 7.94 $\mu\text{g/g}$ (3.49~12.7 $\mu\text{g/g}$) であり、術後肺炎で問題となる *P. aeruginosa* の MIC₉₀ 3.13 $\mu\text{g/mL}$ ²²⁾ の2倍の濃度に達することが裏付けられた。他の抗菌薬の肺組織への移行濃度は、ニューキノロン薬の CPFX 注射薬で 3.84 $\mu\text{g/g}$ ²⁶⁾、セフェム薬の FMOX で 9.72 $\mu\text{g/g}$ ²⁷⁾、カルバペネム薬の meropenem で 1.52 $\mu\text{g/g}$ ²⁷⁾ であり、これらと比較すると、PZFX の肺組織移行濃度は、同系統の CPFX 注射薬の2倍であり、セフェム薬の FMOX と同等と判断できた。

本試験において副作用を3例に認めたが、重篤なものではなかった。ニューキノロン薬の静注適応で懸念されるショックや痙攣は、PZFX 注射薬投与1,205例の検討において認めていないが、今後とも症例数を重ねて検討されるべきであり、慎重な投与が必要である。

今回80歳以上の高齢者も対象としたが、75~80歳未満で0/7、80歳以上で0/8と副作用を認めず、加齢による副作用の発現頻度の増加は考えにくい。臨床検査値異常の発現頻度は65歳未満で26.7% (12/45)、65歳以上で5.9% (2/34)、75~80歳未満で1/7、80歳以上で1/8と、かえって65歳未満の若年者で、発現頻度は高かった。臨床検査値異常の発現頻度は、腹膜炎とそれに伴う手術、既往歴の有無および併用薬の影響が大きい。しかし、本薬は腎排泄型の薬剤であるため、高齢者に対しては腎機能低下を考慮して投与すべきである。

抗菌薬以外の薬剤との併用時における安全性の検討は少数例ではあるが、抗炎症薬、グロブリン製剤などとの

併用時の副作用発現率は9.1% (1/11), 抗炎症薬, グロブリン製剤以外の薬剤との併用時における副作用発現率は9.1% (1/11) であり, 非併用時の副作用発現率1.8% (1/57) よりも高かった。また, 臨床検査値異常発現率は抗菌薬・抗炎症薬・グロブリン製剤以外の薬剤との併用時に発現率が30.0% (3/10) と上昇していたことから注意を要する。今回CPFXとの併用禁忌薬であるケトプロフェンが併用薬として使用された症例が1例あったが, 副作用や臨床検査値異常は認めなかった。

以上より, PZFX注射薬は, 外科領域において基礎疾患・合併症重症を伴う感染症, SIRSを呈する感染症, *P. aeruginosa*をはじめとする複数菌感染症, 他剤無効の感染症などのcompromised hostの感染症や重症感染症に対して奏効し, β -ラクタム薬アレルギー患者の感染症にも有用である。加えて, 十分な安全性を確保できたことより, 中等症以上および難治性の外科領域感染症の化学療法に新たな治療戦略を提供することが可能な抗菌薬と期待される。

文 献

- 岡田弘二, 小林宏行: 第45回日本化学療法学会西日本支部総会, T-3762の基礎及び臨床評価。京都, 1997
- Muratani T, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293~2303, 1992
- Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384~392, 1993
- 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
- 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 炭山嘉伸: MRSAとの格闘, 8年。 *日本腹部救急医学会雑誌* 16: 315~330, 1996
- 草地信也: 各種抗菌薬の特徴と選択。 *消化器外科周術期感染症* (炭山嘉伸編) 南山堂, p.44~52, 1998
- 児玉節, 山東敬弘, 横山隆: 緑膿菌とMRSA感染症の背景因子と感染症。 *外科治療* 75: 133~139, 1996
- 品川長夫: 新世代のニューキノロン, 外科領域感染症。 *化学療法の領域* 14: 1757~1765, 1998
- Domagala J M: Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 33: 685~703, 1994
- 島田馨: 静注用キノロンの可否。ニューキノロンの正しい使い方 (藤井良知, 島田馨編) 医薬ジャーナル社, p.242~245, 1991
- 谷村弘, 村上浩一, 内山和久, 他: Pazufloxacin注射薬の外科感染症における臨床効果および体液・組織移行性の検討。 *日化療会誌* 43 (S-1): 227~241, 1999
- 島田馨, 岡慎一, 佐野靖之, 他: 呼吸器感染症に対する pazufloxacin 注射薬の臨床第II相試験。 *日化療会誌* 43 (S-1): 176~195, 1999
- 松本哲朗, 熊澤浄一, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する pazufloxacin 注射薬の臨床第II相試験。 *日化療会誌* 43 (S-1): 209~226, 1999
- 原耕平, 守殿貞夫: 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, Cefozopran (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992
- 横田健, 小林宏行: 第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI, Meropenem (SM-7338), 浦安, 1991
- 松本慶蔵, 小林宏行: 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, HR 810 (Cefpirome, CPR), 長崎, 1990
- 満山順一, 宮崎修一, 石井良和, 他: Pazufloxacin注射薬の細菌学的検討。 *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。 *日化療会誌* 43 (S-2): 1~15, 1999
- 岩井重富: 穿孔性腹膜炎。 *消化器外科周術期感染症* (炭山嘉伸編), 南山堂, p.184~194, 1998
- Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864~874, 1992
- 小川道雄: SIRSの概念と新しい臓器不全の病期分類の提唱。 *Surgery Frontier* 1: 7~11, 1994
- 満山順一, 高畑正裕, 山城芳子, 他: Pazufloxacin注射薬の細菌学的検討。 *日化療会誌* 43 (S-2): 37~64, 1999
- 竹末芳生, 横山隆: 外科感染症治療薬の選択理論とその実際。 *緑膿菌における治療薬の選択理由とその実際*。第11回日本外科感染症研究会, 1998
- 宮崎修一, 宇治達也, 青木泰子, 他: *Enterococcus faecalis*の病原性に関する基礎的検討。マウスに関する菌力と産生物質の関連性。 *感染症学雑誌* 61: 318~323, 1987
- 熊野克彦, 南新三郎, 大懸直子, 他: *Streptococcus faecalis*に対する β -lactam系薬剤の抗菌作用。 β -lactamase産生グラム陰性菌との混合培養系におけるpenicillin系薬剤の*S. faecalis*に対する殺菌力について。 *Chemotherapy* 34: 399~407, 1986
- Birmingham M C, Guarino R, Heller A, et al.: Ciprofloxacin concentrations in lung tissue following a single 400 mg intravenous dose. *J Antimicrob Chemother* 43 (Suppl A): 43~48, 1999
- 渡辺彰: 新世代のニューキノロン, 呼吸器感染症, 肺炎。 *化学療法の領域* 14: 1739~1748, 1998

Clinical investigation and tissue concentrations of injectable pazufloxacin mesilate in patients with surgical infections

Hiroshi Tanimura¹⁾, Kazuhisa Uchiyama¹⁾, Shigeatsu Endo²⁾, Hiroyuki Yamada²⁾, Tetsuya Takakuwa²⁾, Yasuo Kunii³⁾, Shin Teshima³⁾, Takeaki Shimizu⁴⁾, Osamu Sato⁴⁾, Shigeo Ono⁵⁾, Yoshinobu Sumiyama⁶⁾, Shinya Kusachi⁶⁾, Shigetomi Iwai⁷⁾, Seigo Takano⁷⁾, Kazuhiko Wakabayashi⁷⁾, Mitsugu Kochi⁷⁾, Yasuhiko Nakata⁷⁾, Takeshi Sato⁸⁾, Motoo Yamagata⁸⁾, Kaoru Kumada⁹⁾, Tadaaki Ikeda⁹⁾, Yasuo Yoshizawa⁹⁾, Youmo Kou⁹⁾, Katsuhiko Nohga¹⁰⁾, Yuko Kitagawa¹⁰⁾, Hiroyuki Shimizu¹⁰⁾, Tadao Manabe¹¹⁾, Shu Ishikawa¹²⁾, Ichiya Suzuki¹³⁾, Takaaki Saito¹³⁾, Tadashi Funahashi¹³⁾, Akira Mizuno¹⁴⁾, Takashi Miyake¹⁴⁾, Akihiko Iwai¹⁵⁾, Yoshihide Takeda¹⁵⁾, Koichi Ito¹⁵⁾, Masaaki Kurimoto¹⁵⁾, Masaaki Taniguchi¹⁶⁾, Sumio Mukaihara¹⁷⁾, Akira Tanaka¹⁷⁾, Takahito Okamura¹⁷⁾, Hiroaki Kinoshita¹⁸⁾, Kiyotoshi Inoue¹⁸⁾, Shoji Kubo¹⁸⁾, Noriaki Tanaka¹⁹⁾, Akio Hizuta¹⁹⁾, Hiromi Iwagaki¹⁹⁾, Nagahide Matsubara¹⁹⁾, Katsuaki Sato²⁰⁾, Atsushi Jikuhara²⁰⁾, Yoshitaka Sato²⁰⁾, Hideyuki Kimura²¹⁾, Takashi Yokoyama²²⁾, Yoshio Takesue²²⁾, Nobukazu Miyoshi²³⁾, Hiroshi Hotei²³⁾, Ko Tahara²³⁾, Yasushi Maruyama²³⁾, Seiyu Ikeda²⁴⁾ and Yohichi Yasunami²⁴⁾

¹⁾Second Department of Surgery, Wakayama Medical School, 811-1 Kimiidera, Wakayama City, Wakayama 641-8510, Japan

²⁾Department of Critical Care and Emergency Center, Iwate Medical University

³⁾Department of Surgery, Sendai National Hospital

⁴⁾Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

⁵⁾Department of Surgery, Tokyo Dental College, Ichikawa General Hospital

⁶⁾Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine

⁷⁾Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine, Itabashi Hospital

⁸⁾Department of Surgery, Nihon University School of Medicine, Surugadai Hospital

⁹⁾Department of Surgery, Showa University School of Medicine, Fujigaoka Hospital

¹⁰⁾Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital

¹¹⁾First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

¹²⁾Second Department of Surgery, Midori Municipal Hospital

¹³⁾Department of Surgery, Bisai Hospital

¹⁴⁾Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

¹⁵⁾Department of Surgery, Komono Kosei Hospital

¹⁶⁾Department of Surgery, Taigenkai Hospital

¹⁷⁾Department of Surgery, Kyoto City Hospital

¹⁸⁾Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

¹⁹⁾First Department of Surgery, Okayama University Medical School

²⁰⁾Department of Surgery, Sato Hospital of Gastrointestinal Surgery

²¹⁾Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital

²²⁾Department of General Medicine, Hiroshima University School of Medicine

²³⁾Department of Surgery, Kure Kyosai Hospital

²⁴⁾First Department of Surgery, Fukuoka University School of Medicine

Pazufloxacin (PZFX) mesilate, a newly developed injectable fluoroquinolone antibacterial agent, was clinically evaluated for the treatment of surgical infections and its tissue concentrations were measured.

The following results were obtained. PZFX was intravenously administered at dose of 300 mg or 500 mg, 2 or 3 times daily for 3–14 days to patients with surgical infections. The clinical efficacy rates were 77.8% (21/27) for intra-abdominal infections, 88.2% (15/17) for biliary tract infections, 3/3 for liver abscesses, and 71.4% (15/21) for wound infections, and the overall efficacy rate was 79.4% (54/68), and the rate 84.6% (11/13) for *Pseudomonas aeruginosa* mixed infections was especially noteworthy. The clinical efficacy rates were 80.0% (40/50) for moderate infections and 77.8% (14/18) for severe infections. When severe infections or severe underlying diseases/complications were categorized in the severe disease group, the clinical efficacy rate was 76.0% (19/25) in the severe disease group, and it was 5/8 even for severe infections plus severe underlying diseases/complications. The clinical efficacy rate for infections with SIRS (systemic inflammatory response syndrome) at the start of this trial was 79.3% (23/29). The clinical efficacy rate in poor responders to other antimicrobial agents was 72.0% (18/25), and the rate of 75.0% (12/16) in poor responders to β -lactams (including carbapenems) was especially noteworthy. The bacteriological eradication rates were 64.0% (16/25) for Gram-positive bacteria, 78.9% (30/38) for Gram-negative bacteria and 79.3% (23/29) for anaerobic bacteria. The bacteriological eradication rate in *P. aeruginosa* infections was 72.7% (8/11). Adverse effects were observed in 3 cases: rash/itching, melena, and eruption. Abnormal laboratory data were observed in 14 cases (17.7%) and major findings were elevated serum transaminase levels, and a decreased leukocyte count was observed in 1 case. PZFX was intravenously administered at dose of 500 mg to patients scheduled to undergo cholecystectomy. PZFX showed useful transfer, with tissue concentrations of 9.85–35.5 $\mu\text{g/g}$ in the gallbladder tissue and 4.27–46.5 $\mu\text{g/mL}$ in gallbladder bile, compared to the corresponding serum concentrations of 3.69–19.0 $\mu\text{g/mL}$. PZFX was intravenously administered at dose of 500 mg to patients scheduled to undergo lung resection. PZFX yielded tissue concentrations of 3.49–12.7 $\mu\text{g/g}$ in the pulmonary tissues, 1.1–1.5 times higher than the corresponding serum concentrations of 3.20–9.40 $\mu\text{g/mL}$. In postoperative patients, PZFX showed pus concentrations of 4.61, 4.84 $\mu\text{g/mL}$, which was half the corresponding serum concentrations of 10.5, 8.12 $\mu\text{g/mL}$. These results suggested that injectable PZFX is a useful antimicrobial agent for the treatment of surgical infections.