

【原著・臨床試験】

産婦人科領域感染症に対する pazufloxacin 注射薬の臨床的検討

松田 静治^{11a)}・石川 睦男²⁾・川村 光弘³⁾・北村 晋逸²⁾・玉手 健一²⁾・芳賀 宏光³⁾
 笠茂 光範³⁾・長谷川天珠³⁾・千村 哲朗^{4)b)}・斎藤 憲康⁵⁾・沼崎 政良⁶⁾・高橋 克幸⁷⁾
 和田 裕一⁷⁾・丹野 治郎⁷⁾・桑原 慶紀⁸⁾・三橋 直樹⁹⁾・金子 隆弘⁹⁾・岩田 嘉行⁹⁾
 岩田 壮吉⁹⁾・館野 政也¹⁰⁾・舟本 寛¹⁰⁾・星合 昊¹¹⁾・大村 元¹¹⁾・藤原 道久¹²⁾
 玉舎 輝彦¹³⁾・三嶋 廣繁¹³⁾・本庄 英雄¹⁴⁾・保田 仁介¹⁴⁾・平林 光司^{15)b)}・難波 克年¹⁵⁾

¹⁾江東病院産婦人科*, ²⁾旭川医科大学産婦人科, ³⁾旭川赤十字病院産婦人科,

⁴⁾白鷹町立病院産婦人科, ⁵⁾鶴岡市立荘内病院産婦人科, ⁶⁾長井市立総合病院産婦人科,

⁷⁾国立仙台病院産婦人科, ⁸⁾順天堂大学順天堂医院産婦人科, ⁹⁾川崎市立川崎病院産婦人科,

¹⁰⁾富山県立中央病院産婦人科, ¹¹⁾近畿大学医学部産婦人科,

¹²⁾川崎医科大学附属川崎病院産婦人科, ¹³⁾岐阜大学医学部産科婦人科,

¹⁴⁾京都府立医科大学産婦人科, ¹⁵⁾国立福山病院産婦人科

^{a)}治験総括医師・判定委員, ^{b)}判定委員

(平成 12 年 4 月 20 日受付・平成 12 年 5 月 16 日受理)

Pazufloxacin 注射薬の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討するために、体内動態試験（女性性器組織および骨盤死腔液への移行性）および感染症に対する臨床試験を実施し以下の成績を得た。

1) 子宮全摘出手術予定または施行患者（計 10 例）に本薬 300 mg を 30 分間点滴静注し、血清、各性器組織（子宮腔部、子宮頸部、子宮内膜、子宮筋層、卵管、卵巣）および骨盤死腔液中の薬剤濃度を経時的に測定した。

① 点滴静注開始 0.83 から 2.83 時間後における血清中および各組織内濃度は 0.83 時間で最高値を示した。その時の子宮動脈および肘静脈血清中濃度は 6.72, 6.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また子宮腔部、子宮頸部、子宮内膜、子宮筋層、卵管および卵巣の組織内濃度はそれぞれ 5.00, 7.79, 13.9, 12.9, 9.34 および 5.65 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

② 骨盤死腔液中濃度については点滴静注開始 0.25 から 6 時間後まで経時的に測定した。血清中濃度は点滴静注開始 0.25 から 0.5 時間後に、骨盤死腔液中濃度は 1 から 4 時間後に最高濃度を示した。血清および骨盤死腔液中の平均最高濃度はそれぞれ 7.83 および 3.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2) 中等症以上の子宮付属器炎、子宮旁結合織炎および骨盤腹膜炎 49 例を対象として、本薬を 1 回 300 または 500 mg、1 日 2 から 3 回点滴静注し臨床的有用性を検討した。

① 有効性解析対象例 42 例に対する有効性は著効 4 例、有効 33 例、無効 5 例であり、その有効率は 88.1% (37/42) であった。疾患別有効率は子宮付属器炎 95.2% (20/21)、子宮旁結合織炎 80.0% (8/10)、骨盤腹膜炎 81.8% (9/11) であった。

② 1 回 300 と 500 mg 投与における有効率は 300 mg 投与で 6/8, 500 mg 投与で 90.6% (29/32) であった。

③ 他の抗菌薬無効症例 8 例（子宮旁結合織炎 7 例、卵巣膿瘍 1 例）に対する有効率は 6/8 であった。

④ 細菌学的効果解析対象例は 30 例であり、単数菌感染および複数菌感染の有効率はそれぞれ 83.3% (10/12) および 88.9% (16/18) であった。原因菌 60 株の消失率は 90.0% (54/60) であり、好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌および嫌気性菌の消失率はそれぞれ 85.2% (23/27), 94.1% (16/17) および 93.8% (15/16) であった。

⑤ 副作用の発現率は 10.4% (5/48) であり、その内訳は下痢 2 例、水様便、軟便および発疹各 1 例ずつであった。いずれも軽度から中等度の症状であった。

⑥ 臨床検査値異常の発現率は 17.4% (8/46) であり、主としてトランスアミナーゼの上昇であった。

以上の成績より、本薬は 1 回 300 または 500 mg 投与で他の抗菌薬無効症例を含む中等症以上の子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、骨盤腹膜炎に対して臨床的有用性をもつものと考えられた。

Key words: pazufloxacin 注射薬, 女性性器組織, 骨盤死腔液, 産婦人科領域感染症

Pazufloxacin mesilate (PZFX mesilate, T-3762) は富山化学工業株式会社で創製された注射用ニューキノロン薬である。活性本体である pazufloxacin (PZFX) はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有している¹⁾。ニューキノロン薬は濃度依存性の殺菌作用を示すことより、点滴静注後に高い血中濃度が得られ、しかも血中濃度を高めても安全域の拡大した抗菌薬の開発を目標として開発された。

複数菌感染の頻度が高い産婦人科領域感染症の治療には、現在、 β -ラクタム剤とともにニューキノロン薬が第一選択薬として使用されているが²⁾、本邦ではニューキノロン薬は経口剤のみであり、その適応症も軽度から中等度の子宮内感染、子宮付属器炎、子宮頸管炎および外性器感染症に限られている³⁾。

これまで産婦人科領域感染症に対する本薬の臨床的有用性は中等症から重症の骨盤腹膜炎に対して探索的に検討されている⁴⁾。

本試験において、産婦人科領域感染症に対する本薬の臨床的有用性を明らかにするために他の抗菌薬無効症例を含む中等症以上の子宮付属器炎、子宮旁結合織炎および骨盤腹膜炎を対象に臨床試験を実施した。また、同時に女性性器組織および骨盤死腔液への移行性の検討を行った。

なお、本試験は各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、平成2年10月1日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 女性性器組織および骨盤死腔液への薬剤移行性の検討

1) 女性性器組織移行

平成8年6月から平成9年9月までに川崎医科大学附属川崎病院産婦人科において実施された。

対象は産婦人科領域の疾患のため、子宮全摘出手術予定の20歳以上で本人からの治験参加文書同意が得られた5例の入院患者とした。

本薬 300 mg (PZFX 換算で表示) を 100 mL の生理食塩液に溶解し 30 分間かけて点滴静注した。検体の採取時期は点滴開始後、めやすとして 1 時間、2 時間、3 時間のいずれかの時間 (子宮動脈結紮時間) に行うこととした。採取検体は子宮動脈血、肘静脈血および女性性器組織として卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部の筋層、子宮頸部、子宮腔部とした。採取した血液は遠心分離 (3,000 r.p.m, 15 分間) にて血清を分離した後に -20°C で凍結保存した。また摘出した女性性器組織はそれぞれ 1~2 g を付着した血液等を滅菌生理食塩液やガーゼなどで、できる限り取り除き -20°C で凍結保存した。

2) 骨盤死腔液移行

平成8年6月から平成9年9月までに岐阜大学医学部産科婦人科において実施された。

対象は産婦人科領域の疾患のため、子宮全摘出手術を施行した20歳以上で本人からの治験参加文書同意が得られた入院患者5例とした。

本薬 300 mg を 100 mL の生理食塩液に溶解し 30 分間かけて点滴静注した。検体の採取時期は点滴開始後 0.25 時間後、0.5 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後とした。採取検体は血液および骨盤死腔液とし、血液は遠心分離 (3,000 r.p.m, 15 分間) にて血清を分離した後に -20°C で凍結保存した。また骨盤死腔液は後腹膜腔から経體的にペンローズドレーンを留置し、これから自然流出してくるものを各時間に注射器で吸引採取し、 -20°C 以下で凍結保存した。

3) 薬剤濃度測定

血清、各組織および骨盤死腔液中の薬物濃度の測定は、富山化学工業株式会社総合研究所において高速液体クロマトグラフィ法 (HPLC 法) により実施した。

血清および骨盤死腔液については、アセトニトリル、メタノール混液で除タンパク後、HPLC 溶離液で希釈して用いた。組織については、NaOH に溶解後、血清と同様に処理して測定した。なお、定量限界は血清および骨盤死腔液で $0.01 \mu\text{g/mL}$ 、組織中濃度で $0.05 \mu\text{g/g}$ であった。HPLC の条件は以下の通りである。

HPLC 条件

分析カラム: デベロシル ODS-HG-5 径 4.6 mm×15 cm

ガードカラム: デベロシル ODS-HG-5 径 4 mm×1 cm

カラム温度: 室温 25°C

検出: 蛍光, 励起 330 nm 検出 394 nm

流速: 1 mL/min

遊離液: アセトニトリル 245 mL, 1 M クエン酸 2 Na-塩酸緩衝液 (pH 3.0) 2 mL, 水 753 mL に 1-オクタンスルホン酸 Na 800 mg を添加したもの

2. 臨床的検討

1) 対象

平成8年3月から平成9年9月までの間に本治験参加 16 施設に入院し、中等症以上の子宮付属器炎 (卵管炎、卵管留膿腫、卵巣炎、卵巣膿瘍)、子宮旁結合織炎 (骨盤死腔炎を含む) または骨盤腹膜炎 (ダグラス窩膿瘍を含む) と診断された 20 歳以上の患者を対象とした。本治験の実施にさきだち、あらかじめ治験薬ならびに治験方法などを十分に説明し、自由意思による治験参加の同意を文書で得た。選択基準は 37°C 以上の発熱、原則として $8,000/\text{mm}^3$ 以上の白血球増多および CRP

陽性であり、下腹部痛などの自覚症状・他覚所見の明確な細菌感染症の症例とした。ただし、次のいずれかの項目に該当する患者は、対象から除外した。

- ① 皮内反応陽性の患者。
- ② 重篤な感染症で予後不良と思われる患者。
- ③ 治験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。
- ④ 重篤な基礎疾患、合併症を有し、抗菌剤の薬効判定が困難な患者。
- ⑤ 高度の心、肝、腎機能障害がある患者。
- ⑥ キノロン系薬剤にアレルギーの既往または重篤な副作用の既往のある患者。
- ⑦ 原因菌に対し、明らかに治験薬の有効性が期待できない患者（真菌など）。
- ⑧ てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する患者。
- ⑨ 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある患者。
- ⑩ 治験薬が投与された後、薬効評価をするに適切な期間を経過していない患者。
- ⑪ その他、治験担当医師が不適当と判断した患者。

2) 治験薬剤

- ・T-3762 注射剤 300: 1 バイアル中 PZFX として 300 mg 含有
- ・T-3762 注射剤 500: 1 バイアル中 PZFX として 500 mg 含有
- ・T-3762 皮内反応試験用 300: 1 アンプル 1 mL 中に PZFX として 300 μ g を含有

3) 投与方法および投与期間

投与開始にさきだち皮内反応試験が陰性であることを確認後、本薬 300 あるいは 500 mg を 100 mL の生理食塩液に溶解し 1 日 2 から 3 回原則として 30 分間で点滴静注することとした。投与期間は原則として 7 日間とした。ただし、以下のいずれかの項目に該当する場合、投与終了・中止時点での所定の検査を実施し、投与を終了・中止とすることとした。

- ① 治験目的が達成されたと判断した場合（投与終了）。
- ② 治験薬剤の効果が期待できず、投与継続が不適当と判断された場合（無効の判定は 3 日間以上投与後に判断する）。
- ③ 重度な有害事象または臨床検査値異常変動が発現し投与継続が困難と判断された場合。
- ④ 対象から除外すべき条件に該当することが、投与開始後に判明した場合。
- ⑤ 被験者またはその代理人から中止の申し出があった場合。
- ⑥ その他、治験担当医師が継続投与不適当と判断した場合。

4) 併用薬剤および外科的処置

他の治験薬剤および抗菌薬との併用は禁止した。また、原則として本治験の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる他の薬剤（副腎皮質ホルモン、抗炎症剤、解熱鎮痛剤、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子など）との併用を避けることとした。外科的処置は原則として行わないこととした。

5) 観察・検査項目および実施時期

① 患者背景

患者名（イニシャル）、カルテ番号、年齢、体重、感染症診断名、重症度、病型、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、本治験薬投与直前の化学療法、アレルギー・過敏症など既往歴、皮内反応試験結果などを本治験開始前に調査し調査表に記載することとした。

② 臨床症状の経過

以下の所見を投与開始日、3 日後および投与終了日に必ず観察することとした。ただし、臨床症状のうち体温、下腹部痛、腹部からの圧痛は毎日測定することとした。

- ・体温: 実測値
- ・白血球数: 実測値
- ・CRP: 実測値（定量値）
- ・赤沈値（1 時間値）: 実測値
- ・分泌物性状
- ・下腹部痛: ++（常に痛む）、+（ときどき痛む）、-（なし）の 3 段階
- ・腹部からの圧痛: ++（強い）、+（弱い）、-（なし）の 3 段階
- ・内診圧痛: +++（高度）、++（中等度）、+（軽度）、-（なし）の 4 段階
- ・ダグラス窩圧痛: ++（強い）、+（弱い）、-（なし）の 3 段階

③ 細菌学的検査

投与前および投与後に各種検査材料からの細菌の分離、同定、菌量測定および分離菌株の感受性測定を各施設および株式会社三菱ビーシーエルで実施した。また必要に応じて投与中も実施した。投与後症状が著しく改善され、検査材料が採取不能の場合、菌陰性として取り扱った。なお感受性測定は日本化学療法学会標準法⁶⁾に従い測定した。

④ 臨床検査

投与前および投与後に赤血球数、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、CPK、プロトロンビン時間、AST(s-GOT)、ALT(s-GPT)、ALP、ビリルビン（総、直接）、BUN、s-クレアチニン、血清電解質（Na、K、Cl）、尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲンの検査を必ず実施することとした。

⑤ 有害事象

臨床検査値異常を除く有害事象が発現した場合には、追跡調査を行うとともに、その症状、発現日、程度(「軽度」、「中等度」、「重度」)、投与の中止・減量・継続、処置の有無とその内容、経過および薬剤との因果関係(1:「明らかに関係あり」、2:「たぶん関係あり」、3:「関係あるかもしれない」、4:「関係ないらしい」、5:「関係なし」の5段階)について詳細に記録し、それらについてのコメントを記載することとした。臨床検査値に臨床上有意と考えられる異常変動が認められた場合には、投与終了後も前値または正常値に復するまで追跡調査し、治験薬との因果関係(有害事象に準ずる)ならびに、その後の経過などに関するコメントを詳細に記録することとした。有害事象の程度についての判定および臨床上有意な臨床検査値異常変動か否かの判断は、日本化学療法学会編「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」^{9,10)}を参考に行った。なお、薬剤との因果関係が1, 2, 3については副作用または臨床検査値異常として集計することとした。

6) 効果判定

(i) 治験担当医師判定

① 有効性

自覚症状・他覚所見、検査値所見の推移をもとに以下の基準をめやすに1: 著効, 2: 有効, 3: 無効の3段階または判定不能に判定した。

著効: 体温, CRP, 白血球数, 下腹部痛および内診圧痛の自覚症状・他覚所見が3日以内に著しく改善し治癒した場合。

有効: 体温, CRP, 白血球数, 下腹部痛および内診圧痛の自覚症状・他覚所見が3日以内に改善傾向を示し、その後治癒した場合。

無効: 体温, CRP, 白血球数, 下腹部痛および内診圧痛の自覚症状・他覚所見が3日間経過しても改善しない場合。

なお手術、外科的処置を併用した時は、著効であっても有効とした。

② 細菌学的効果

起炎菌の消長および投与後出現菌の有無をもとに1: 消失, 2: 減少または一部消失, 3: 菌交代, 4: 不変の4段階または「判定不能」に判定した。

③ 安全性

副作用および臨床検査値異常の種類、程度、経過などを総括し、治験薬の安全性を以下の基準で1: 安全である, 2: ほぼ安全である, 3: やや問題がある, 4: 問題があるの4段階または判定不能に判定した。ただし、副作用と臨床検査値(血液検査, 肝・腎機能検査測定)の両方が評価可能症例のみを評価対象とした。

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: 重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: 副作用観察または臨床検査実施不備の場合。

④ 有用性

有効性および安全性をもとに治験薬の有用性を1: きわめて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: 有用性なしの4段階または判定不能に判定した。なお有用性の判定基準をTable 1に示した。

(ii) 判定委員会

治験総括医師は判定委員会を開催し、各症例の採否、重症度、有効性、細菌学的効果、安全性、有用性など症例の取り扱いについて検討することとした。検討結果が担当医師判定と異なる場合は治験担当医師と十分に協議し、再度判定を行うこととした。

7) データの取り扱いおよび解析

治験終了後、判定委員会によって実施計画書に準じ、データの取り扱いおよび症例の採否が決定された。また、不完全症例は「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」に準拠し、1: 不適格, 2: 中止, 3: 脱落, 4: 処置違反, 5: 処置不遵守の5つに分類区分した。主要評価項目は有効性、細菌学的効果、安全性(副作用、臨床検査値異常)、有用性とし、それぞれ有効率、起炎菌消失率、安全率(副作用発現率、臨床検査値異常発現率)、有用率を求めた。副作用および臨床検査値異常についてはそれぞれの症状とその発現頻度を求めた。副次評価項

Table 1. Evaluation criteria

Safety	Clinical efficacy			
	excellent	good	poor	unknown
Safe	very useful	useful	useless	unknown
Adequate	useful	useful	useless	unknown
Poor	slightly useful	slightly useful	useless	useless
Not safe	useless	useless	useless	useless
Unknown	unknown	unknown	useless	unknown

目は患者背景別の有効性, 起炎菌別の有効性・細菌学的効果 (消失率), 菌の消長 (消失率), 臨床分離菌に対する MIC, 他剤無効例に対する効果, 著効率, 体温・下腹部痛・腹部からの圧痛の正常化する日数の平均などとした。

データの解析は治験総括医師の指導のもとに富山化学工業株式会社で行った。

II. 結 果

1. 女性性器組織および骨盤死腔液への薬剤移行性の検討

1) 女性性器組織移行

女性性器組織への移行性は5例の患者で検討した。各症例の子宮動脈血, 肘静脈血, 子宮膣部, 子宮頸部, 子宮内膜, 子宮体部の筋層, 卵管および卵巢中濃度を

Table 2 と Fig. 1 に示した。

肘静脈血清中濃度は点滴開始 0.83, 1.67, 1.83, 2.67 および 2.83 時間後にそれぞれ 6.21, 3.33, 3.30, 2.34 および 2.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。

子宮動脈血清中濃度は点滴開始 0.83, 1.67, 1.83 および 2.67 時間後にそれぞれ 6.72, 3.11, 3.38 および 2.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。

肘静脈血清中濃度と子宮動脈血清中濃度はともに 0.83 時間で最高濃度を示し, それ以降漸次減少した。

子宮膣部の組織内濃度は点滴開始 0.83, 1.67, 1.83, 2.67 および 2.83 時間後にそれぞれ 5.00, 3.49, 2.94, 2.07 および 2.54 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示した。

子宮頸部の組織内濃度は点滴開始 0.83, 1.67, 1.83, 2.67 および 2.83 時間後にそれぞれ 7.79, 2.97, 2.08,

Table 2. Concentration of pazufloxacin in serum, genital tissues and retroperitoneal exudate after drip infusion of 300 mg pazufloxacin

1) Serum and genital tissues

Case no.	Age (yr.)	Body weight (kg)	Time after start of injection (h)	Serum ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		Tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)					
				uterine artery	peripheral vein	portio vaginalis	cervix uteri	endometrium	myometrium	oviduct	ovary
1	42	56.0	0.83	6.72	6.21	5.00 (0.81)*	7.79 (1.25)	13.9 (2.24)	12.9 (2.08)	9.34 (1.50)	5.65 (0.91)
2	37	51.0	1.67	3.11	3.33	3.49 (1.05)	2.97 (0.89)	3.33 (1.00)	2.43 (0.73)	N. T.	N. T.
3	50	40.4	1.83	3.38	3.30	2.94 (0.89)	2.08 (0.63)	3.00 (0.91)	2.35 (0.71)	2.67 (0.81)	3.41 (1.03)
4	53	54.0	2.67	2.12	2.34	2.07 (0.88)	2.22 (0.98)	2.22 (0.95)	2.22 (0.95)	2.43 (1.04)	2.42 (1.03)
5	57	60.0	2.83	N. T.**	2.21	2.54 (1.15)	2.53 (1.14)	2.41 (1.09)	2.61 (1.18)	N. T.	N. T.

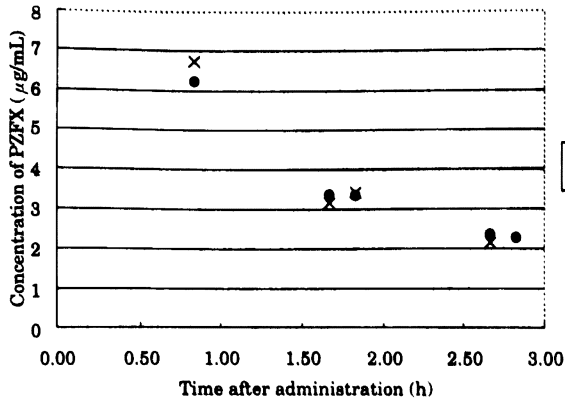
*Ratio of genital tissues concentration to serum concentration in peripheral vein

**Not tested

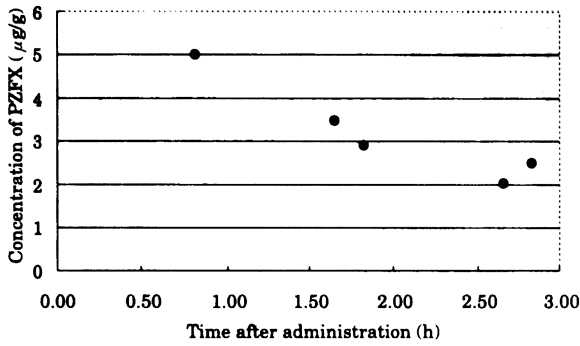
2) Serum and retroperitoneal exudate

Case no.	Age (yr.)	Body weight (kg)	Material	Time after start of injection (h)					
				0.25	0.5	1	2	4	6
6	46	55.0	serum	5.96	6.82	2.97	1.63	0.61	0.30
			exudate	1.63	3.61	4.29	3.15	2.23	0.96
7	57	62.0	serum	9.05	7.06	2.80	N. T.*	0.54	0.22
			exudate	0.07	0.43	1.47	N. T.	2.38	0.66
8	47	93.0	serum	7.08	6.24	4.11	2.92	1.75	0.99
			exudate	0.03	0.50	2.24	2.96	2.44	1.79
9	66	52.0	serum	9.69	7.63	3.69	1.98	0.81	0.33
			exudate	0.72	1.90	3.01	3.06	4.79	0.91
10	65	51.0	serum	7.38	7.18	3.79	1.89	0.87	0.30
			exudate	1.15	2.70	4.61	3.55	1.59	0.93
Mean \pm S. D.			serum	7.83 \pm 1.52	6.99 \pm 0.51	3.47 \pm 0.56	2.11 \pm 0.56	0.92 \pm 0.49	0.43 \pm 0.32
			exudate	0.72 \pm 0.69	1.83 \pm 1.38	3.12 \pm 1.33	3.18 \pm 0.26	2.69 \pm 1.22	1.05 \pm 0.43

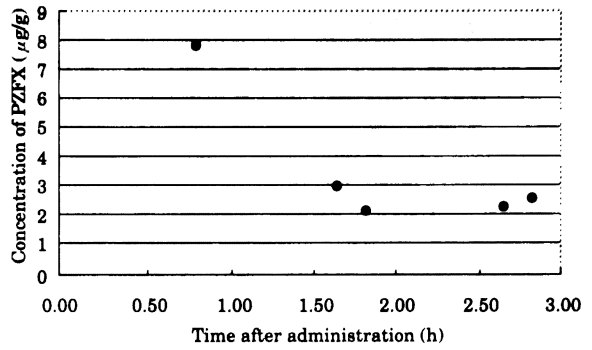
*Not tested



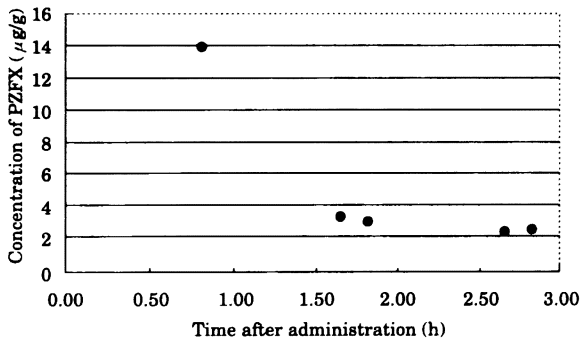
① Portio vaginalis N=5



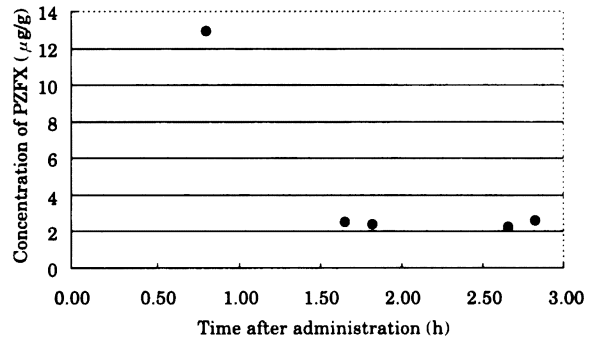
② Cervix uteri N=5



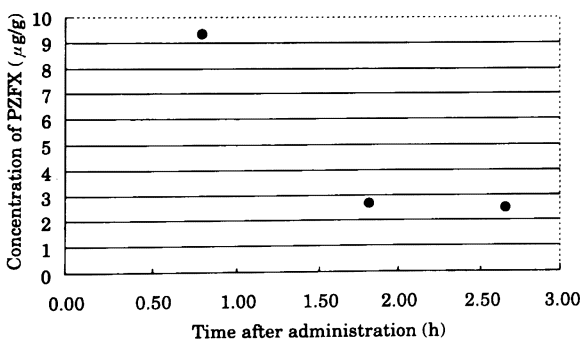
③ Endometrium N=5



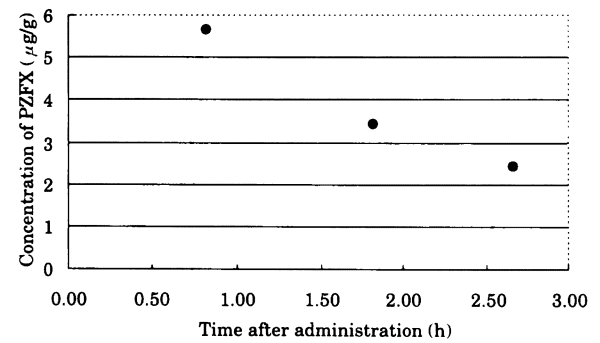
④ Myometrium N=5



⑤ Oviduct N=3



⑥ Ovary N=3



PZFX : pazufloxacin

Fig. 1. Concentration of pazufloxacin in serum and genital tissues.

2.22 および 2.53 $\mu\text{g/g}$ を示した。

子宮内膜の組織内濃度は点滴開始 0.83, 1.67, 1.83, 2.67 および 2.83 時間後にそれぞれ 13.9, 3.33, 3.00, 2.22 および 2.41 $\mu\text{g/g}$ を示した。

子宮筋層の組織内濃度は点滴開始 0.83, 1.67, 1.83, 2.67 および 2.83 時間後にそれぞれ 12.9, 2.43, 2.35, 2.22 および 2.61 $\mu\text{g/g}$ を示した。

卵管の組織内濃度は点滴開始 0.83, 1.83 および 2.67 時間後にそれぞれ 9.34, 2.67 および 2.43 $\mu\text{g/g}$ を示した。

卵巣の組織内濃度は点滴開始 0.83, 1.83 および 2.67 時間後にそれぞれ 5.65, 3.41 および 2.42 $\mu\text{g/g}$ を示した。

各組織とも点滴開始 0.83 時間後に最高値を示した。

肘静脈血清中濃度に対する各組織中濃度比 (移行比) は子宮腔部 0.81 から 1.15, 子宮頸部 0.63 から 1.25, 子宮内膜 0.91 から 2.24, 子宮筋層 0.71 から 2.08, 卵管 0.81 から 1.50, 卵巣 0.91 から 1.03 であった。

2) 骨盤死腔液移行

骨盤死腔液への移行性については 5 例の患者で検討した。各症例の血清および骨盤死腔液中の濃度を Table 2 と Fig. 2 に示した。

最高血清中濃度到達時間は 1 例で点滴開始 0.5 時間後, 4 例で点滴開始 0.25 時間後であった。血清中平均

最高濃度は 7.83 $\mu\text{g/mL}$ であった。点滴開始 0.25, 0.5, 1, 2, 4 および 6 時間後の平均血清中濃度はそれぞれ 7.83, 6.99, 3.47, 2.11, 0.92 および 0.43 $\mu\text{g/mL}$ であった。

骨盤死腔液中濃度が最大になった時間は点滴開始 1 時間が 2 例, 2 時間が 1 例, 4 時間が 2 例であった。骨盤死腔液中の平均最高濃度は 3.18 $\mu\text{g/mL}$ であった。点滴開始 0.25, 0.5, 1, 2, 4 および 6 時間後の平均骨盤死腔液中濃度はそれぞれ 0.72, 1.83, 3.12, 3.18, 2.69 および 1.05 $\mu\text{g/mL}$ であった。

血清中濃度に比較して骨盤死腔液中濃度は約 2 時間遅れて最高濃度に達した。点滴開始 2 時間以降で血清中濃度に比べ骨盤死腔液中濃度の方が高くなった。

2. 臨床的検討

1) 症例構成

本試験に組入れられた症例は 50 例であり, 皮内反応試験陽性症例 1 例を除く 49 例に治験薬が投与された (Fig. 3)。不完全症例の取り扱いを Table 3 に示した。組入れ基準違反症例 3 例 (対象外疾患 2 例, 年齢違反 1 例), 副作用発現のため中止症例 3 例および治験薬投与開始後患者の申し出による投与中止症例 1 例の計 7 例を除く 42 例を有効性解析対象例とした。有効性解析対象例 42 例のうち原因菌が分離された 30 例を細菌学的効果解析対象例とした。副作用解析対象例は総投与症例

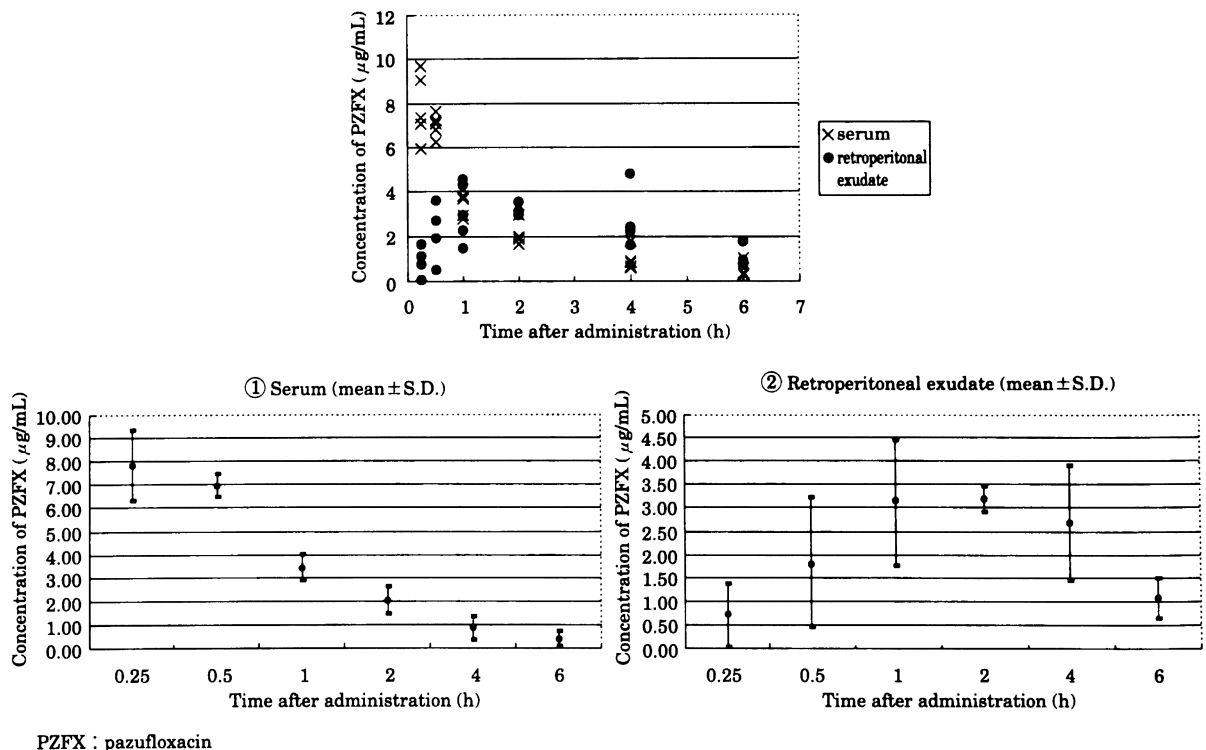


Fig. 2. Concentration of pazufloxacin in serum and retroperitoneal exudate.

Table 3. Reasons for exclusion from evaluation

Category	Clinical efficacy	side effects	Laboratory findings	Safety	Usefulness	No. of cases
Reasons						
Ineligible						
Ineligible diseases	×	○	○	○	×	2
Under 20 years of age	×	×	×	×	×	1
Discontinuance						
Side effects (less than 3 days of administration)	×	○	○	○	○	3
Drop-out						
Discontinuance because of personal reasons/ Discrepancy in testling day	×	○	×	×	×	1
Absence of laboratory tests (befor treatment)	○	○	×	×	×	1
Total	7	1	3	3	5	8

○: evaluated, ×: excluded

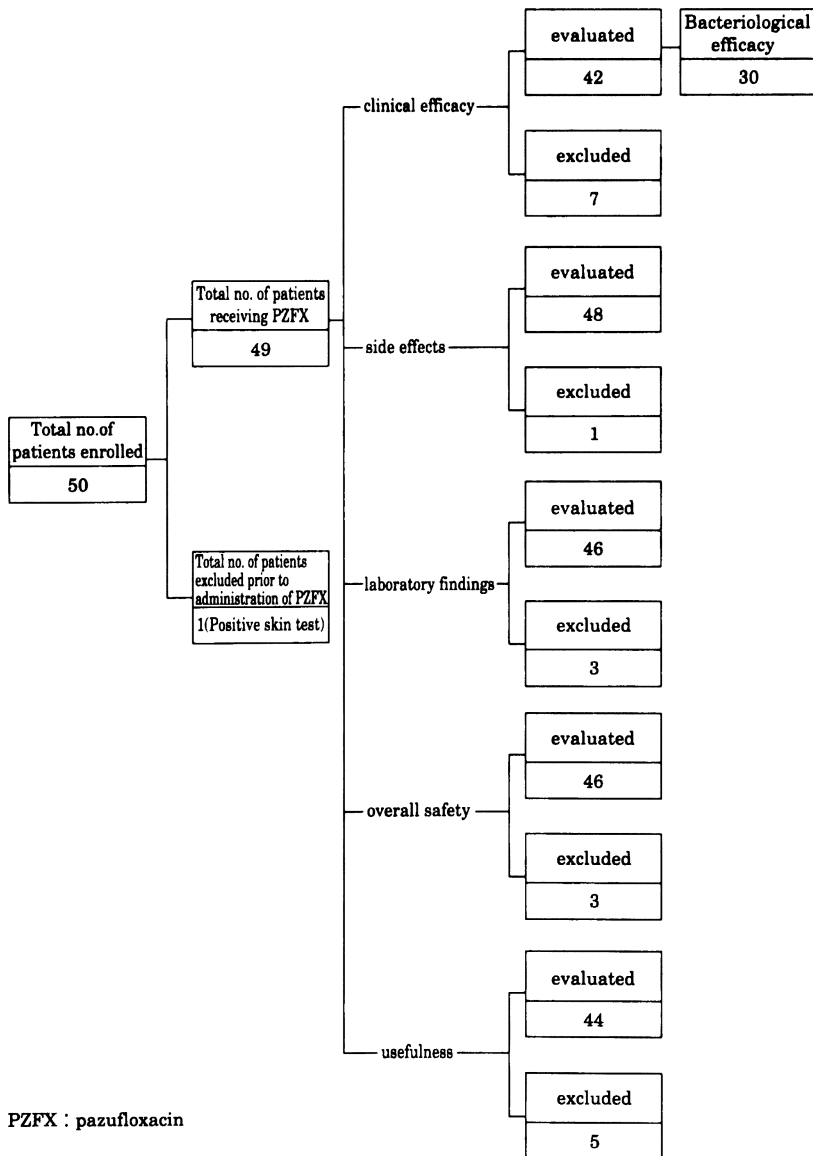


Fig. 3. Case distribution.

49例から年齢違反症例1例を除く48例であった。臨床検査値異常解析対象例および安全性解析対象例は年齢違反症例1例、臨床検査不備症例2例の計3例を除く46例であった。有用性解析対象例は、組入れ基準違反症例3例、臨床検査不備症例2例の計5例を除く44例であった。

2) 患者背景

患者背景を Table 4 に示した。対象疾患の内訳は子宮

付属器炎21例（卵管炎18例、卵管留膿腫1例、卵巣膿瘍2例）、子宮旁結合織炎10例および骨盤腹膜炎11例であった。年齢は20歳および40歳台がそれぞれ14例ともっとも多く平均38.7歳であった。20から49歳台で35症例と大部分を占めた。体重は50kg台が28例ともっとも多く、次いで40kg台の10例であった。平均体重は52.5kgであった。病型は急性が40例、慢性の急性増悪が2例であった。感染症の重症度は中等

Table 4. Background data of patients assessed for clinical efficacy

	Item	No. of cases
Diagnosis	Adnexitis	21
	· Salpingitis	18
	· Pyosalpinx	1
	· Ovarian abscess	2
	Parametritis	10
	Pelvic peritonitis	11
Age (year)	20~29	14
	30~39	7
	40~49	14
	50~59	4
	60~69	2
	70~79	1
	means ± SD	38.7 ± 13.8
Body weight (kg)	30~39	1
	40~49	10
	50~59	28
	60~69	3
	maens ± SD	52.5 ± 5.3
Type	acute	40
	chronic	
	acute exacerbation of chronic	2
Severity	moderate	31
	severe	11
Underlying disease	no	35
	mild	2
	moderate	4
	severe	1
Complication	no	31
	mild	1
	moderate	10
	severe	
History of drug allergy	no	41
	yes	1
Pretreatment with antibiotics	no	25
	yes	17
Concomitant drug	no	32
	yes	10
Surgical treatment	no	39
	yes	3
Causative organism	unknown	12
	Monomicrobial infection	12
	Polymicrobial infection	18

症が31例、重症が11例であった。基礎疾患を有する症例は7例であった。主な疾患名は癌などの術後であった。基礎疾患の重症度は軽症2例、中等症4例および重症1例であった。合併症を有する症例は11例であり、主な疾患名は子宮内膜炎や子宮頸癌などであった。合併症の重症度は軽症1例、中等症10例であった。薬剤アレルギーの既往歴を有する症例が1例あった。セフェム系、ピリン系および造影剤に対するアレルギーであった。本薬の投与前に抗菌薬治療が行われた症例は17例であった。併用薬が使用された症例は10例であり、主として解熱鎮痛消炎剤、催眠鎮痛薬であった。外科的処置が行われた症例は3例であり、処置内容はドレナージ、ドレナージ造設術・抜去および膿断端解放であった。感染形態では原因菌が特定できなかった症例は12例、単独菌による感染が12例および複数菌による感染が18例であった。用法・用量は1回500mg、1日2回投与がもっとも多く33症例であった (Table 5)。投与期間は7日間が24例ともっとも多く、次いで5日間が9例であった。

2) 原因菌の分離状況

本薬投与前に分離された原因菌は62株であり、その内訳は好気性グラム陽性菌27株、好気性グラム陰性菌17株および嫌気性菌18株であった (Table 6)。好気性グラム陽性菌では、*Streptococcus epidermidis* (6株)、*Enterococcus faecalis* (5株)、*Streptococcus agalactiae* (4株) および *Staphylococcus aureus* (3株) が主な菌種であった。好気性グラム陰性菌では *Escherichia coli* (4株)、*Pseudomonas aeruginosa* (4株)、*Haemophylus influenzae* (3株)、*Gardnerella vaginalis* (3株)、嫌気性菌では *Peptostreptococcus anaerobius* (4株)、*Bacteroides fragilis* (3株) および *Prevotella bivia* (3株) が主な菌種であった。

4) 原因菌の感受性

原因菌に対する抗菌力を検討した (Table 7)。対照薬は注射薬として評価の高い ciprofloxacin (CPFX), cef-tazidime (CAZ), imipenem (IPM) および gentamycin (GM) を用いた。

PZFXの好気性グラム陽性菌に対するMIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ1.56、6.25 μg/mLであり、好気性グラム陰性菌で0.05、>100 μg/mLおよび嫌気性菌で3.13、>100 μg/mLであった。各薬剤のMIC₅₀で比較すると、好気性グラム陽性菌および嫌気性菌では、IPMがもっとも強くPZFXとCPFXはほぼ同程度、CAZ、GMの順であった。好気性グラム陰性菌では、PZFXおよびCPFXがもっとも抗菌力が強くIPM、CAZ、GMの順であった。

5) 有効性

① 疾患別有効性

有効性解析対象例42例に対する効果は、著効4例、有効33例および無効5例であり、有効率は88.1% (37/42)、著効率は9.5% (4/42)であった (Table 8)。子宮付属器炎に対する有効率は95.2% (20/21)、子宮旁結合織炎は80.0% (8/10)、骨盤腹膜炎は81.8% (9/11)であった。

② 重症度別投与量別有効性

中等症の症例に対する有効率は96.8% (30/31)、重症の症例に対する有効率は63.6% (7/11)であった (Table 9)。重症症例において有効率の低下傾向が認められた。

1回300mg投与における有効率は75.0% (6/8)、500mg投与では90.6% (29/32)であり用量に依存した有効性が認められた。中等症症例に対する1回300mg投与の有効率は85.7% (6/7)、500mg投与で100% (24/24)であり、重症症例に対しては1回300mg投与の有効率は0/1、500mgで62.5% (5/8)であった。中等症症例では1回300mgで対応できるが、重症症例においては、1回500mg投与が必要と考えられる。

③ 原因菌別有効性

細菌学的効果解析対象30例のうち、単独菌感染に対する有効率は83.3% (10/12)、複数菌感染に対する有効率は88.9% (16/18)であった (Table 10)。

④ 患者背景因子別の有効性

患者背景因子別の有効率をTable 11に示した。

基礎疾患がない症例に対する有効率は88.6% (31/

Table 5. Classification of patients according to daily dose and duration of administration

Daily dose (mg × times)	Duration of administration (days)							Total
	<3	3	4	5	6	7	>7	
300 × 2			2	2		2		6
300 × 3						2		2
500 × 2	4		1	7	2	18	1	33
500 × 3		1			1	1		3
changed*						1	1	2
Total	4	1	3	9	3	24	2	46

*Dose changed from 300 mg × 3 → 500 mg × 3, 500 mg × 2 → 500 mg × 3

Table 6. Bacteriological response against isolated organisms

Isolated organism	No. of strains	Bacteriological response			Eradication rate* (%)
		eradicated	persisted	unknown	
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	3		3/3
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	2	2		2/2
	<i>S. epidermidis</i>	6	5	1	5/6
	<i>S. agalactiae</i>	4	3	1	3/4
	group C β -streptococci	1		1	0/1
	α -streptococci	2	2		2/2
	γ -streptococci	1	1		1/1
	<i>E. faecalis</i>	5	4	1	4/5
	<i>E. faecium</i>	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		1/1
	<i>G. morbillorum</i>	1	1		1/1
Subtotal	27	23	4	23/27 (85.2)	
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	4	4		4/4
	<i>P. aeruginosa</i>	4	4		4/4
	NFGNR	1	1		1/1
	<i>P. multocida</i>	1	1		1/1
	<i>H. influenzae</i>	3	3		3/3
	<i>G. vaginalis</i>	3	2	1	2/3
	<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1		1/1
Subtotal	17	16	1	16/17 (94.1)	
Anaerobes	<i>P. anaerobius</i>	4	3	1	3/3
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1		1/1
	<i>P. indolicus</i>	1	1		1/1
	<i>P. magnus</i>	1	1		1/1
	<i>P. prevotii</i>	1	1		1/1
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>B. fragilis</i>	3	2	1	2/3
	<i>P. bivia</i>	3	3		3/3
	<i>P. oralis</i>	1	1		1/1
	<i>Prevotella</i> sp.	1	1		1/1
	<i>Fusobacterium</i> sp.	1		1	-
Subtotal	18	15	1	2	15/16 (93.8)
Total	62	54	6	2	54/60 (90.0)

*Eradicated/no. of strains-Unknown

35), 有する症例では 85.7% (6/7) であった。基礎疾患による有効率の低下はほとんど認められなかった。合併症がない症例に対する有効率は 87.1% (27/31), 有する症例では 90.9% (10/11) であった。合併症による有効率の低下は認められなかった。

本薬投与前に他の抗菌薬による治療が行われなかった症例に対する有効率は 96.0% (24/25), 行われた症例

では 76.5% (13/17) であった。

併用薬が使用されなかった症例に対する有効率は 90.6% (29/32), 使用された症例では 80.0% (8/10) であった。併用薬の影響は認められなかった。

外科的処置が行われなかった症例に対する有効率は 87.2% (34/39), 行われた症例では 3/3 であった。外科的処置が行われた症例は少なく, 外科的処置の影響は

Table 7. Comparative antibacterial activity of five antibiotics against bacteria isolated from patients (10⁶CFU/mL)

1) Gram-positive bacteria (24 strains)

Antibiotics	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
PZFX	0.05 - 12.5	1.56	6.25
CPFX	0.05 - 25	0.78	1.56
CAZ	0.39 - >100	6.25	>100
IPM	≤0.025 - 25	0.05	1.56
GM	0.1 - 100	12.5	50

2) Gram-negative bacteria (11 strains)

Antibiotics	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
PZFX	≤0.025 - >100	0.05	>100
CPFX	≤0.025 - 100	0.05	100
CAZ	0.05 - 25	1.56	25
IPM	0.05 - 3.13	0.39	3.13
GM	0.2 - 50	3.13	50

3) Anaerobic bacteria (12 strains)

Antibiotics	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
PZFX	0.2 - >100	3.13	>100
CPFX	0.39 - 50	3.13	50
CAZ	0.2 - 100	12.5	100
IPM	≤0.025 - 1.56	0.1	1.56
GM	1.56 - >100	>100	>100

PZFX: pazufloxacin, CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime, IPM: imipenem, GM: gentamicin

Table 8. Clinical efficacy classified according to diagnosis

Type of infection	No. of patients	Clinical efficacy			Excellency rate* (%)	Efficacy rate** (%)
		excellent	good	poor		
Salpingitis	18	3	15		3/18(16.7)	18/18(100.0)
Pyosalpinx	1		1			1/1
Ovarian abscess	2		1	1		1/2
Adnexitis	21	3	17	1	3/21(14.3)	20/21(95.2)
Parametritis	10		8	2		8/10(80.0)
Pelvic peritonitis	11	1	8	2	1/11(9.1)	9/11(81.8)
Total	42	4	33	5	4/42(9.5)	37/42(88.1)

*excellent no. of patients. **excellent + good no. of patients

わからなかった。

⑤ 他抗菌薬無効例に対する有効性

本薬投与前に、他の抗菌薬が投与され無効あるいは再発した症例は8例であった (Table 12)。その抗菌薬の内訳は注射用ペニシリン薬1例、セフェム薬4例、モノバクタム薬1例および2種以上の抗菌薬2例であった。

また症例の内訳は子宮旁結合織炎7例、卵巣膿瘍1例であった。分離された原因菌は8菌種12株 (MRSA 1株, *S. aureus* 2株, *E. faecalis* 1株, γ -streptococci

1株, *E. coli* 2株, *P. aeruginosa* 3株, *B. fragilis* 1株, *Peptococcus indolicus* 1株) であった。これら無効例に対する有効率は6/8であった。また原因菌はすべて消失した。

⑥ 自覚症状・所見の改善速度

有効症例のうち、自覚症状 (体温, 下腹部痛) および他覚所見 (腹部からの圧痛) が毎日観察された症例について、これらの症状、所見の正常化に要する日数を調べた。各疾患の正常化日数を Table 13 に示した。子宮付属器炎では体温3.3日間、下腹部痛3.2日間、腹部から

Table 9. Clinical efficacy classified according to diagnosis, severity and dosage

Type of infection	Severity	Efficacy rate (%)					total
		300 mg × 2 times	300 mg × 3 times	500 mg × 2 times	500 mg × 3 times	changed*	
Adnexitis	moderate	2/2		12/12(100)			14/14(100)
	severe			4/4	0/1	2/2	6/7(85.7)
Parametritis	moderate	1/1	1/2	4/4	1/1		7/8(87.5)
	severe			1/2			1/2
Pelvic peritonitis	moderate	2/2		7/7(100)			9/9(100)
	severe	0/1			0/1		0/2
Total	moderate	5/5	1/2	23/23(100)	1/1		30/31(96.8)
	severe	0/1		5/6(83.3)	0/2	2/2	7/11(63.6)

*500 mg × 2 → 500 mg × 3, 300 mg × 3 → 500 mg × 3

Table 10. Clinical efficacy classified according to isolated organism

Isolated organism		No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)
			excellent	good	poor	
Monomicrobial infection	gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1		1	1/1
		<i>S. aureus</i> (MRSA)	1		1	1/1
		<i>S. epidermidis</i>	1		1	1/1
		α-streptococci	1		1	1/1
		<i>E. faecalis</i>	1			1
	gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	1		1	1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	1		1	1/1
		<i>P. multocida</i>	1		1	1/1
		<i>H. influenzae</i>	1		1	1/1
		<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1		
	anaerobes	2		1	1	1/2
	sub-total	12	1	9	2	10/12(83.3)
Polymicrobial infection		18	2	14	2	16/18(88.9)
Total		30	3	23	4	26/30(86.7)
Unknown		12	1	10	1	11/12(91.7)

*excellent + good no. of patients

の圧痛 3.7 日間, 子宮旁結合織炎では体温 3.6 日間, 下腹部痛 4.0 日間, 腹部からの圧痛 3.8 日間, 骨盤腹膜炎では体温 4.0 日間, 下腹部痛 2.8 日間, 腹部からの圧痛 3.1 日間であった。

4) 細菌学的効果

① 原因菌の消長

起炎菌全株の消失率は 90.0% (54/60) であった。グラム陽性菌の消失率は 85.2% (23/27), グラム陰性菌では 94.1% (16/17) および嫌気性菌では 93.8% (15/16) であった (Table 6)。

② 投与後出現菌

本薬投与終了後, 菌交代により新たに出現した菌は, 8 症例より 13 菌種 15 株であった (Table 14)。その内

訳は好気性グラム陽性菌 4 株, 嫌気性菌 11 株であり, 好気性グラム陰性菌の交代菌は認められなかった。交代菌出現により無効であった症例は 2 例であり, いずれも複数の嫌気性菌出現によるものであった。

5) 安全性

① 副作用

副作用を Table 15 に示した。副作用は, 500 mg × 2 回投与で 5 例に発現した。その内訳は, 発疹 1 例, 下痢 2 例, 水様便 1 例, 軟便 1 例であった。副作用発現率は 10.4% (5/48) であった。いずれの副作用も軽度から中等度であり投与中止あるいは投与終了後すべて消失した。副作用発現日は投与開始日および投与開始日から 4 日後であった。また症状は発現日から 5 日以内

Table 11. Clinical efficacy classified according to background of patients

Items		No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate* (%)
			excellent	good	poor	
Underlying disease	no	35	4	27	4	31/25 (88.6)
	mild	2		2		2/ 2
	moderate	4		4		4/ 4
	severe	1			1	0/ 1
Complication	no	31	4	23	4	27/31 (87.1)
	mild	1		1		1/ 1
	moderate	10		9	1	9/10 (90.0)
	severe					
Pretreatment with antibiotics	no	25	3	21	1	24/25 (96.0)
	yes	17	1	12	4	13/17 (76.5)
Concomitant drug	no	32	4	25	3	29/32 (90.6)
	yes	10		8	2	8/10 (80.0)
Surgical treatment	no	39	4	30	5	34/39 (87.2)
	yes	3		3		3/ 3

*excellent + good no. of patients

Table 12. Clinical efficacy in patients who did not respond to previous antibiotic treatments

Antibiotic used prior to administration of PZFX injectable drug			Type of infection	Isolated organism MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		Clinical efficacy
				before therapy	→ after therapy	
Single drug therapy	penicillins	piperacillin	parametritis	<i>S. aureus</i> (MRSA) (PIPC: NT, PZFX: NT)	→ (-)*	good
	cephems	cefpirome	parametritis	NT	→ NT**	poor
	cephems	cefpirome	parametritis	<i>E. coli</i> (CPR: 0.05, PZFX: ≤ 0.025) <i>B. fragilis</i> (CPR: 12.5, PZFX >100) <i>P. indolicus</i> (CPR 0.78, PZFX 3.13)	→ <i>P. anaerobius</i> (PZFX: 50) <i>P. bivia</i> (PZFX: 3.13) <i>P. micros</i> (PZFX: 0.78)	poor
	cephems	flomoxef	parametritis	<i>S. aureus</i> (FMOX: NT, PZFX: NT)	→ (-)	good
	cephems	flomoxef	parametritis	<i>P. aeruginosa</i> (FMOX >100, PZFX: 0.10) <i>E. faecalis</i> (FMOX: 100, PZFX: 3.13)	→ <i>Peptostreptococcus</i> sp. (PZFX >100)	good
	monobactams	aztreonam	parametritis	<i>S. aureus</i> (AZT: >100, PZFX: 0.20) <i>P. aeruginosa</i> (AZT: 50, PZFX >100)	→ <i>E. faecalis</i> (PZFX: 50)	good
	Multiple drug therapy	carbapenems lincomycins	meropenem clindamycin	parametritis	<i>P. aeruginosa</i> (MEPM: 0.39, CLDM: >100 PZFX: >100)	→ α -streptococci (PZFX: 6.25)
cephems quinolones cephems		cefazolin norfloxacin cefditoren pivoxil	ovarian abscess	<i>E. coli</i> (CEZ: NT, NFLX: NT CDTR-PI: NT, PZFX: NT) γ -streptococci (CEZ: NT, NFLX: NT CDTR-PI: NT, PZFX: NT)	→ (-)	good

*(-): No isolated organisms, **NT: Not tested

PZFX: pazufloxacin, PIPC: piperacillin, CPR: cefpirome, FMOX: flomoxef, AZT: aztreonam, MEPM: meropenem, CEZ: cefazolin, NFLX: norfloxacin, CDTR-PI: cefditoren pivoxil

Table 13. Days required for recovery after initiation of treatment

Type of infection	Symptom	Days required for recovery									Mean*
		1	2	3	4	5	6	7	>7	unknown	
Adnexitis	body temperature	3	5	3	1		2	2		5	3.3
	lower abdominal pain	2	6	5	1	5	1			1	3.2
	lower abdominal tenderness	2	3	5	1	6	1	1		2	3.7
Parametritis	body temperature		2		2		1			5	3.6
	lower abdominal pain		2	1	1	2		1		3	4.0
	lower abdominal tenderness		1	2		1	1		1	4	3.8
Pelvic peritonitis	body temperature	1		2	1	2		1		4	4.0
	lower abdominal pain	2	1	4			1			3	2.8
	lower abdominal tenderness	1	2	1	3	1				3	3.1
Total	body temperature	4	7	5	4	2	3	3		14	3.5
	lower abdominal pain	4	9	10	2	7	2	1		7	3.3
	lower abdominal tenderness	3	6	8	4	8	2	1	1	9	3.6

*Average number of days required for recovery in cases where symptoms improved within 7 days.

Table 14. Organisms present after therapy

Organism		No. of strains
Gram-positive	<i>S. epidermidis</i>	1
	α -streptococci	1
	<i>E. faecalis</i>	2
	Subtotal	4
Anaerobes	<i>P. anaerobius</i>	1
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1
	<i>P. micros</i>	1
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1
	<i>Propionibacterium</i> sp.	1
	<i>B. fragilis</i>	1
	<i>B. distasonis</i>	1
	<i>Bacteroides</i> sp.	2
	<i>P. bivia</i>	1
	<i>Prevotella</i> sp.	1
	Subtotal	11
Total	15	

に消失した。

② 臨床検査値異常

臨床検査値異常症例はAl-P・ γ -GTP・LAP上昇1例, AST (s-GOT) 上昇1例, AST (s-GOT)・ALT (s-GPT) 上昇2例, AST (s-GOT)・ALT (s-GPT)・ γ -GTP 上昇1例, ALT (s-GPT)・Al-P・ γ -GTP 上昇1例, 白血球数減少1例, 好酸球増多1例であった (Table 16)。臨床検査値異常発現率は17.4% (8/46) であった。臨床検査値異常は, 1回300 mg 投与において1例

(発現率: 1/8), 1回500 mg 投与で7例 (発現率: 7/38) であり用量に相関した発現率の増加傾向が認められた。しかし, いずれの臨床検査値異常も投与終了後正常または正常化傾向を示した。

③ 安全性

安全率 (安全である/症例数) は73.9% (34/46) であった (Table 17)。副作用が発現した4例, 副作用および臨床検査値異常がともに発現した1例, 臨床検査値異常が発現した7例についてはほぼ安全である, またはやや問題があると判定した。

6) 有用性

きわめて有用は4例, 有用32例, 有用性なし7例および判定不能1例であり, 有用率 (きわめて有用+有用/解析例数) は81.8% (36/44) であった (Table 18)。

III. 考 察

産婦人科領域感染症の治療には, β -ラクタム剤が主流を占めているが, β -ラクタマーゼ産生の耐性菌の出現により無効例も増加してきている⁶⁾。このためニューキノロン薬が使用されるようになり, 治療の選択の幅が広がった。しかし本邦においては市販されているニューキノロン薬はすべて経口薬であり, 幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力ならびに良好な組織移行性を有しているが, 感染部位における薬剤濃度は必ずしも十分とはいえず, 軽度から中等度の子宮内感染, 子宮付属器炎, 外性器感染および子宮頸管炎を適応症としている。本薬は注射薬とすることにより, ニューキノロン薬の特長である濃度に依存した殺菌作用および良好な組織移行性を活かして, 中等症以上の子宮付属器炎, 骨盤腹膜炎, 子宮旁結合織炎にも使用できることを目的として開発された。

Table 15. Side effects

Adverse experience	Daily dose (mg×times)				
	300×2	300×3	500×2	500×3	change
Rash			1		
Diarrhoea			2		
Watery stools			1		
Loose stools			1		
Total	0	0	5	0	0

Total numbers of patients: 48

The incidence of side effects was 10.4% (5/48)

Table 16. Abnormal laboratory findings

Abnormal laboratory findings	Daily dose (mg×times)				
	300×2	300×3	500×2	500×3	change
Al-P, γ-GTP, LAP ↑			1		
s-GOT ↑				1	
s-GOT, s-GPT ↑		1		1	
s-GOT, s-GPT, γ-GTP ↑					1
s-GPT, Al-P, γ-GTP ↑					1
WBC ↓			1		
Eosinophil ↑			1		
Total	0	1	3	2	2

Total number of patients: 46 (300 mg×2: 6, 300 mg×3: 2, 500 mg×2: 33, 500 mg×3: 3, change: 2)

The incidence of abnormal laboratory findings was 17.4% (8/46)

Table 17. Safety

No. of patients	Response					safety rate* (%)
	safe	adequate	poor	not safe	unknown	
46	34	10	2	0	0	34/46 (73.9)

*safe/no. of patients

Table 18. Unsefulness

No. of patients	Response					Usefulness rate* (%)
	very useful	useful	slightly useful	useless	unknown	
44	4	32	0	7	1	36/44 (81.8)

*very useful + useful/no. of patients

女性性器組織および骨盤死腔液への移行性については1回300mgで行った。臨床第I相試験結果¹¹⁾より用量に相関した血清中濃度を示すことより300mgの結果より500mgの結果が予測されること、体内動態試験は患者に対する利益性がないことより300mgで行った。性器組織では血清中濃度とほぼ同等の移行性を示し、最高組織内濃度は約5から14μg/gを、骨盤死腔液では平均最高濃度は3.18μg/mLを示した。500mg投与では、組織内および骨盤死腔液での最高濃度はそれぞれ約8から23μg/gおよび5μg/mLに至ると推定される。産婦人科領域感染症における主要な原因菌は*S. aureus*,

S. epidermidis, *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *E. coli* などであるがこれらの菌株に対するPZFXのMIC₉₀²⁾を上回ることより、嫌気性菌を含んだ混合感染が多い中等症以上の産婦人科領域感染症である子宮付属器炎、子宮旁結合織炎(骨盤死腔炎を含む)、骨盤腹膜炎などに対しても、300ないし500mgの投与で十分に効果が期待できると予測された。

有効性解析対象例42例に対する有効率は88.1% (37/42)であった。1回300mg投与(300mg×2回および300mg×3回)における有効率は75.0% (6/8)で、1回500mg投与(500mg×2回, 500mg×3回)では90.6

% (29/32) であり用量に相関した有効率が認められた。重症症例に対しては1回 300 mg 投与の有効率は 0/1, 500 mg で 5/8 であった。このことより本薬の臨床用量については1回 300 ないし 500 mg で1日2から3回、また重症例については1回 500 mg が望ましいと考えられる。

無効症例は5例(卵巣膿瘍1例、子宮旁結合織炎2例、骨盤腹膜炎2例)あった。子宮旁結合織炎は広範子宮全摘出術後に発症する症例(骨盤死腔炎)が多く、骨盤腹膜炎とともに子宮付属器炎などに比べ難治性といわれており^{12, 13)}、本治験の場合も子宮旁結合織炎の無効症例は1例が重症の術後感染症であり、1例が子宮頸痛を合併した症例であった。また、骨盤腹膜炎の無効症例の2例はいずれも本剤投与中止直後に外科的手術に至った症例で、抗菌薬による保存的な治療のみでは難しい症例であったと考えられた。

他の抗菌薬が3日間以上投与され無効と判断された他剤無効症例は8例であった。他剤無効例の原因菌は *S. aureus* (MRSA) 1株, *S. aureus* 2株, *E. faecalis* 1株, γ -streptococci 1株, *E. coli* 2株, *P. aeruginosa* 3株, *B. fragilis* 1株および *P. indolicus* 1株の計12株であった (Table 12)。8例中本薬を投与しても無効の症例は2例あったが、原因菌12株はすべて消失した。他剤無効例のうち、それぞれ投薬された抗菌薬の原因菌に対するMICを測定した。測定された症例は4例であり、セフェム薬無効症例2例 (cefpime MIC: *E. coli* 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *B. fragilis* 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *P. indoliticus* 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$), (flomoxef: *P. aeruginosa* >100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *E. faecalis* 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), カルバペネムおよびリソコマイシン薬無効症例 (*P. aeruginosa*: meropenem 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$, clindamycin >100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), モノバクタム薬無効症例 (*S. aureus*: aztreonam >100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *P. aeruginosa*: aztreonam 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。これらの原因菌のうち, *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* に対するMICは0.39から100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示し、他剤無効例の原因と考えられる。*S. aureus*, *E. faecalis* に対するPZFXのMICは3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、骨盤死腔液中の濃度は300 mg 投与で3.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 500 mg 投与で約5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と推定されることより有効性が認められたものと思われる。原因はわからないが, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* に対するPZFXのMICは100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であるが消失し、特に *P. aeruginosa* が関与した他剤無効例は3例であるが、菌が消失し有効以上の成績であった。しかし本薬で投与終了後、8例において15株(好気性グラム陽性菌4株、嫌気性菌11株)が新たに出現菌として分離された (Table 14)。このうち2例は菌交代のため無効であった。他の6例については発症はなかったが、今後注意が必要である。

一般に産婦人科領域感染症は複数菌感染の症例が多く¹⁴⁾、嫌気性菌が関与した複数菌感染は単独菌感染に比べ治療に難渋することが多いといわれている¹⁵⁾。本治験においても起炎菌検出例30例のうち複数菌感染が18例であり、また、検出された嫌気性菌18株のうち、消長不明の2株を除き16株が複数菌感染であった。それら嫌気性菌が多くを占める複数菌感染に対する成績は有効率が88.9% (16/18)と単独菌感染83.3% (10/12)と同等であった。

ニューキノロン薬は濃度依存性の短時間殺菌作用を示すことより感染症状の速やかな消失(改善)が期待される。有効以上の症例について、感染症状消失の速さを検討するために体温、下腹部痛および腹部からの圧痛を指標として、これらの症状が正常化に要する日数を調べた。投与開始3日以内に症状が消失する著効率は9.5% (4/42)であるが、体温、下腹部痛および腹部からの圧痛が正常化する日数はそれぞれ3.5, 3.3および3.6日間であり著効に相当する改善速度が認められた。

原因菌が特定できた30例より29菌種62株が分離された。好気性グラム陽性菌は27株、好気性グラム陰性菌17株および嫌気性菌18株、それらの分離比率は1: 0.6: 0.7であった。骨盤内感染症ではこれまで好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌および嫌気性菌の分離比率は1: 1: 1と報告されているが¹⁶⁾、今回の試験では好気性グラム陽性菌の比率が約2倍ほど高かった。また子宮付属器炎の原因菌は大腸菌20.6%、バクテロイデス属20.6%、ペプトストレプトコッカス属14.3%、腸球菌属12.7%、レンサ球菌属9.5%などと報告¹⁷⁾されているが、今回の試験ではブドウ球菌属17.7% (11/62)がもっとも多く、次いでペプトストレプトコッカス属14.5% (9/62)、レンサ球菌属12.9% (8/62)、腸球菌属9.7% (6/62)、プレボテラ属8.1% (5/62)、大腸菌、緑膿菌がそれぞれ6.5% (4/62)であり、ブドウ球菌属およびレンサ球菌属が多く、大腸菌が少なくなっていた。感染症の原因菌が変化してきている可能性もある。

本薬は投与開始前に皮内反応を実施し陰性であることを確認後、試験に組み入れることとしていた。皮内反応陽性例が1例あった。検討症例は少ないが、陽性率は2% (1/50)であった。 β -ラクタム系抗菌薬であるペニシリンGでは、皮内反応陽性率はアレルギー既往歴のない患者で偽陽性も含めると陽性率は7%と報告されている¹⁸⁾。 β -ラクタム系抗菌薬と比較すると本薬の陽性率は低いと考えられる。

副作用は発疹1例、消化器症状4例の計5例認められた。このうち投与中止した症例は3例であった。消化器症状は投与開始日から4日目で発現し、発現日より2日以内に消失した。また1回500 mgで発現しており使用時に注意が必要である。しかし、重症の副作用およびニューキノロン薬で問題となっている中枢神経系の

副作用は認められなかった。

臨床検査値異常についてはトランスアミナーゼ値の上昇が主であり、発現率は17.4% (8/46)であった。臨床検査値異常は500 mg×2投与で3例、300 mg×3投与で1例、500 mg×3投与で2例、500 mg×3投与への変更で2例と投与量の増加で発現率が増加する傾向が認められることより注意する必要がある。投与終了後の追跡調査で正常化または正常化傾向になっていた。

以上の成績より、本薬はβ-ラクタム系などの薬剤耐性原因菌が推定される子宮付属器炎、骨盤腹膜炎、子宮旁結合織炎の症例や、β-ラクタム系の薬剤に対してアレルギーを有する患者に対して1回300ないし500 mg 1日2から3回投与で治療効果が期待できる。

文 献

- 1) 宮崎修一, 高橋明宏, 金子康子, 他: キノロン系抗菌薬 Pazufloxacin の *in vitro* 及び *in vivo* 基礎的評価。日化療会誌 43 (S-2): 19~33, 1995
- 2) 高畑正裕, 山城芳子, 藤巻一雄, 他: Pazufloxacin の細菌学的評価。日化療会誌 43 (S-2): 72~89, 1995
- 3) Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, et al.: Therapeutic Effects of an Injectable New Quinolone, Pazufloxacin, against Polymicrobial Infections in the Uterine Endometritis Model. *Chemotherapy* 44: 99~102, 1998
- 4) Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, et al.: *In vitro* Activities of Pazufloxacin, a Novel Injectable Quinolone, against Bacteria Causing Infections in Obstetric and Gynecological Patients. *Chemotherapy* 45: 154~157, 1999
- 5) 岡田弘二, 保田仁介: 婦人科感染症。ニューキノロン剤の正しい使い方 (藤井良知, 島田 馨 編) p.176

- ~182, 医薬ジャーナル社, 大阪, 東京, 1991
- 6) 松田静治: 産婦人科領域感染症。キノロン薬 (上田泰, 清水喜八郎, 船野昌俊, 松本文夫 編) p.218~224, ライフサイエンス社, 東京, 1991
 - 7) 岡田弘二, 保田仁介, 松田静治, 他: Pazufloxacin 注射薬の骨盤死腔液への移行および骨盤腹膜炎に対する臨床的検討。日化療会誌 47 (S-1): 242~248, 1999
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 日本化学療法学会: 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の一部変更について。日化療会誌 43: No.11 巻頭, 1995
 - 11) 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 他: Pazufloxacin 注射薬の臨床第 I 相試験。日化療会誌 47 (S-1): 141~175, 1999
 - 12) 近藤晴彦, 斎藤俊章, 塚本直樹: 骨盤死腔炎。臨床産婦人科産科 52: 926~928, 1998
 - 13) 竹島信宏, 陳 瑞東: 骨盤腹膜炎。臨床婦人科産科 52: 932~933, 1998
 - 14) 松田静治: 産婦人科感染症。実験治療 647: 138~141, 1997
 - 15) 落合和彦, 尾見裕子: 術後グラム陰性桿菌感染症。臨床産婦人科産科 52: 918~921, 1998
 - 16) 保田仁介: 婦人科領域感染症。化学療法の領域 13: 109~114, 1997
 - 17) 松田静治: 産婦人科感染症。 *Pharma. Medica* 10 (5): 73, 1992
 - 18) Green G R, Rosenblum A H, Sweet L C: Evaluation of penicillin hypersensitivity: Value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. *J Allergy Clin. Immunol.* 60 (6): 339~345, 1977

Clinical study of pazufloxacin mesilate in obstetric and gynecological infections penetrating the genital tissues and retroperitoneal exudate

Seiji Matsuda¹⁾, Mutsuo Ishikawa²⁾, Mitsuhiro Kawamura²⁾, Shinitsu Kitamura²⁾, Kenichi Tamate²⁾, Hiromitsu Haga³⁾, Mitsunori Kasamo³⁾, Tenshu Hasegawa³⁾, Tetsuro Chimura⁴⁾, Noriyasu Saito⁵⁾, Masayoshi Numazaki⁶⁾, Katsuyuki Takahashi⁷⁾, Yuichi Wada⁷⁾, Jiro Tanno⁷⁾, Yoshinori Kuwabara⁸⁾, Naoki Mitsuhashi⁸⁾, Takahiro Kaneko⁸⁾, Yoshiyuki Iwata⁹⁾, Sokichi Iwata⁹⁾, Masaya Tateno¹⁰⁾, Hiroshi Funamoto¹⁰⁾, Hiroshi Hoshiai¹¹⁾, Gen Omura¹¹⁾, Michihisa Fujiwara¹²⁾, Teruhiko Tamaya¹³⁾, Hiroshige Mikamo¹³⁾, Hideo Honjo¹⁴⁾, Jinsuke Yasuda¹⁴⁾, Koji Hirabayashi¹⁵⁾ and Katsutosi Nanba¹⁵⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital, 6-8-5 Ojima, Kohto-ku, Tokyo 136-0072, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Red Cross Hospital

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Shirataka Hospital

⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tsuruoka Municipal Hospital

⁶⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Nagai Municipal Hospital

⁷⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai National Hospital

⁸⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Municipal Hospital

¹⁰⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital

¹¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University, School of Medicine

¹²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

¹³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University

¹⁴⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

¹⁵⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama National Hospital

Pazufloxacin mesilate (PZFX mesilate, T-3762), a newly developed intravenous fluoroquinolone antibacterial agent, was clinically evaluated for use against obstetric and gynecological infections, that have penetrated the genital tissues and retroperitoneal exudate. The following results were obtained.

1. A drip infusion of 300 mg over a period of 30 minutes was given to ten patients scheduled for a radical hysterectomy. PZFX concentrations in the serum, genital tissues (portio vaginalis, cervix uteri, endometrium, myometrium, oviduct, ovary), and retroperitoneal exudate were measured at periodic intervals.

1) In cases 1–5, the concentrations of PZFX in the serum and genital tissues peaked at 0.83 hours after administration. The concentrations of PZFX in the uterine artery blood and the peripheral vein blood were 6.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 6.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, at 0.83 hours. The maximum PZFX concentrations were 5.00 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the portio vaginalis, 7.79 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the cervix uteri, 13.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the endometrium, 12.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the myometrium, 9.34 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the oviduct and 5.65 $\mu\text{g}/\text{g}$ in the ovaries.

2) In cases 6–10, the serum PZFX concentrations peaked at 0.25 to 0.5 hours, and the retroperitoneal exudate PZFX concentrations peaked 1 to 4 hours after administration. The mean maximum serum concentration and retroperitoneal exudate concentration were 7.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 3.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively.

2. Three hundred milligrams or 500 mg of PZFX mesilate was administered to 49 patients with adnexitis, parametritis or pelvic peritonitis two or three times a day for 7 days.

1) The clinical efficacy of the PZFX treatment in 42 patients who qualified for evaluation was evaluated as excellent in 4 patients, good in 33 patients and poor in 5 patients. The overall rate of clinical efficacy was 88.1% (37/42). When classified according to the type of infection, the clinical efficacy of the PZFX treatment was 95.2% (20/21) for patients with adnexitis, 80.0% (8/10) for patients with parametritis and 81.8% (9/11) for patients with pelvic peritonitis.

2) The clinical efficacy rates (6/8) and 90.6% (29/32) for the administration of 300 and 500 mg of PZFX, respectively.

3) The clinical efficacy of the PZFX treatment in 8 patients, who had not responded to antibiotic treatment was 6/8.

4) The bacteriological effects of the PZFX treatment were evaluated in 30 patients in whom the infective organism had been isolated. The clinical efficacy against monomicrobial infections and polymicrobial infections was 83.3% (10/12) and 88.9% (16/18), respectively. The eradication rate for 60 strains isolated in 30 patients was 90.0% (54/60). The eradication rates of gram-positive species, gram-negative species and anaerobes were 85.2% (23/27), 94.1% (16/17) and 93.8% (15/16), respectively.

5) Side effects were observed in 5 out of 48 patients and were mild to moderate in severity. Diarrhoea was observed in 2 patients, rash in one patient, watery feces in one patient, and loose stools in one patient.

6) Abnormal laboratory findings were observed in 8 out of 46 patients. Most of the abnormal findings consisted of an elevated transaminase level.

The above results suggest that the administration of PZFX mesilate is a useful treatment for moderate to severe adnexitis, parametritis and pelvic peritonitis, particularly in patients who have not responded to antibiotics.