

【短 報】

2002 年から 2007 年に分離された各種臨床分離株に対する pazufloxacin の抗菌活性

杉浦 陽子・二口 直子・久田 晴美・伊東 優子・長谷川香子・古家 由理
新村 裕子・板谷 和也・中谷 雅年・福田 淑子・野村 伸彦・満山 順一

富山化学工業株式会社総合研究所*

(平成 22 年 8 月 2 日受付・平成 22 年 9 月 1 日受理)

本邦において 2002~2007 年に分離された臨床株に対する pazufloxacin (PZFX) の *in vitro* 抗菌活性を測定し、既報の 2001 年以前分離株における成績と比較した。2002~2007 年に分離されたグラム陽性および陰性菌に対する PZFX の MIC₉₀ はそれぞれ 3.13~>100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 0.025~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、ciprofloxacin (CPFX) と概ね同程度であった。*Escherichia coli* に対する PZFX の MIC₉₀ (12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は 2001 年以前に分離された株における成績に比べ CPFX と同様に上昇したが、その他の肺炎および敗血症の主要原因菌種に対する MIC₉₀ には大きな変化はみられなかった。肺炎および敗血症における PZFX 1,000 mg \times 2 回/日投与時の臨床的ブレイクポイントの理論値はそれぞれ 4 および 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、肺炎の主要原因菌種である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* の 98.7% 以上が、敗血症の主要原因菌種である *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* の 83.1% が、それぞれ感受性であった。以上、PZFX は 2002~2007 年分離株に対して良好な抗菌活性を示した。2001 年以前分離株に比べて、肺炎および敗血症の主要原因菌種の一部においてキノロン系薬に耐性を示す株の増加が認められたものの、PZFX の抗菌活性に著しい低下は認められなかった。

Key words: pazufloxacin, MIC

Pazufloxacin mesilate (PZFX mesilate) は 2002 年に注射用キノロン系薬として上市され、その活性本体である PZFX は幅広い抗菌スペクトラム¹⁾および各種感染症原因菌に対する強い抗菌活性¹⁾、ならびに良好な血中濃度推移および組織移行性を有する²⁾。本薬剤はこれまで重症・難治性の感染症に使用される機会が多かったことから、医療現場より、安全性が確保できる範囲でより高用量を使用できるようにすべきとの要望があり、日本化学療法学会から要望書が提出された。そこで、1 日 2,000 mg を 2 回に分けて投与する臨床試験により、有効性と安全性が確認されたことから、「敗血症」、「肺炎球菌」および「重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎・慢性呼吸器病変の二次感染に限る）」に対する 1 日 2,000 mg (2 回に分けて点滴静注) 投与が追加承認された。

今回、本邦で 2002~2007 年に分離された各種臨床株に対する PZFX の *in vitro* 抗菌活性を ciprofloxacin (CPFX), ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM) および gentamicin (GM) とともに測定し、*Streptococcus pneumoniae* では ceftriaxone (CTRX) を追加して行った。さらに、肺炎および敗血症の主要原因菌種について、本成績と既報¹⁾の 2001 年以前分離株における成績を比較した

ので併せて報告する。

試験菌株は 2002 年~2007 年に全国の大学病院および基幹病院において主に喀痰、血液、鼻汁、膿、咽頭、胆汁、耳漏から分離された菌株を用いた。薬剤は PZFX (富山化学工業), CPFX (LKT ラボラトリーズ), CAZ (グラクソ・スミスクライン), CTRX (中外製薬), IPM (萬有製薬) および GM (シュering・プラウ) を用いた。また、耐性分類の指標薬剤として、penicillin G (PCG, 明治製薬), oxacillin (MIPIC, シグマアルドリッチ) および ampicillin (ABPC, 明治製薬) を用いた。いずれの薬剤も純度あるいは含量が明らかなものを使用し、濃度は活性本体の値として表示した。既報の成績¹⁾との比較検討のため、日本化学療法学会の参考測定法である寒天平板希釈法^{3,4)}に準じて MIC を測定した。各菌種の耐性分類は Clinical and Laboratory Standards Institute (M100-S19) の判定基準を参考に以下のとおり分類した。また、既報¹⁾における *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* の CPFX, PCG または IPM による耐性分類の再集計、ならびに腸内細菌科の耐性分類についても併せて行った。

S. aureus では MIPIC の MIC がそれぞれ 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$

*富山県富山市下奥井 2-4-1

Table 1. *In vitro* antibacterial activity against clinical isolates

Organism (Number of strains)	Antimicrobial agent	MIC (μ g/mL)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (192)	PZFX	0.1 -> 100	3.13	> 100
	CPFX	0.2 -> 100	12.5	> 100
	CAZ	6.25 -> 100	> 100	> 100
	IPM	0.0125 -> 100	25	50
	GM	0.1 -> 100	0.78	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (30)	PZFX	0.1 - 12.5	0.2	6.25
	CPFX	0.1 - 6.25	0.2	3.13
	CAZ	3.13 - 25	6.25	25
	IPM	0.00313 - 25	0.0125	25
	GM	0.025 - 50	0.1	25
Coagulase-negative staphylococci (CNS) (81)	PZFX	0.1 -> 100	6.25	6.25
	CPFX	0.1 - 100	6.25	50
	CAZ	3.13 -> 100	25	> 100
	IPM	0.00625 - 100	0.2	50
	GM	0.025 -> 100	25	> 100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{a)} (79)	PZFX	0.39 - 25	3.13	3.13
	CPFX	0.2 - 12.5	0.78	1.56
	CAZ	0.1 - 25	1.56	12.5
	CTRX	0.0125 - 1.56	0.2	0.78
	IPM	0.00313 - 0.39	0.05	0.2
	GM	3.13 - 12.5	6.25	12.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^{a)} (55)	PZFX	0.39 - 12.5	1.56	3.13
	CPFX	0.1 - 6.25	0.39	1.56
	CAZ	0.05 - 0.1	0.05	0.1
	IPM	0.00313 - 0.00625	0.00313	0.00625
	GM	1.56 - 3.13	1.56	3.13
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^{a)} (19)	PZFX	1.56 - 100	1.56	100
	CPFX	0.39 - 25	0.39	25
	CAZ	0.2 - 0.39	0.39	0.39
	IPM	0.00625 - 0.0125	0.0125	0.0125
	GM	25 - 50	25	25
<i>Enterococcus faecalis</i> (58)	PZFX	1.56 - 100	3.13	100
	CPFX	0.39 - 50	1.56	12.5
	CAZ	50 -> 100	> 100	> 100
	IPM	0.78 - 6.25	0.78	3.13
	GM	6.25 -> 100	12.5	> 100
<i>Enterococcus faecium</i> (49)	PZFX	1.56 -> 100	100	> 100
	CPFX	0.39 -> 100	50	100
	CAZ	> 100	> 100	> 100
	IPM	1.56 -> 100	> 100	> 100
	GM	1.56 -> 100	6.25	> 100
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{b)} (154)	PZFX	0.00625 - 0.2	0.025	0.025
	CPFX	0.00313 - 0.1	0.00625	0.0125
	CAZ	0.1 - 3.13	0.39	0.78
	IPM	0.2 - 25	3.13	12.5
	GM	0.39 - 1.56	0.78	1.56
<i>Moraxella catarrhalis</i> (71)	PZFX	0.025 - 3.13	0.05	0.05
	CPFX	0.0125 - 6.25	0.025	0.05
	CAZ	0.0125 - 0.39	0.1	0.2
	IPM	0.00625 - 0.1	0.05	0.1
	GM	0.05 - 0.39	0.2	0.39
<i>Escherichia coli</i> (51)	PZFX	0.0125 - 25	3.13	12.5
	CPFX	0.00313 -> 100	6.25	100
	CAZ	0.05 -> 100	0.2	50
	IPM	0.05 - 0.1	0.1	0.1
	GM	0.39 -> 100	0.78	100
<i>Citrobacter freundii</i> (40)	PZFX	0.0125 - 6.25	0.05	0.39
	CPFX	0.00625 - 12.5	0.025	0.39
	CAZ	0.2 -> 100	0.78	100
	IPM	0.1 - 0.39	0.2	0.39
	GM	0.2 - 100	0.78	0.78

(Continued)

Table 1. (Continued)

Organism (Number of strains)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Enterobacter cloacae</i> (82)	PZFX	0.0125 - 25	0.025	1.56
	CPFX	0.00313 - 100	0.0125	1.56
	CAZ	0.1 - > 100	0.2	100
	IPM	0.1 - 0.78	0.2	0.39
	GM	0.2 - 100	0.39	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (72)	PZFX	0.0125 - 50	0.025	0.2
	CPFX	0.0125 - 100	0.025	0.39
	CAZ	0.05 - 25	0.1	1.56
	IPM	0.05 - 0.39	0.1	0.2
	GM	0.1 - > 100	0.39	0.39
<i>Serratia marcescens</i> (81)	PZFX	0.0125 - 50	0.05	0.78
	CPFX	0.0125 - 100	0.1	1.56
	CAZ	0.1 - > 100	0.2	0.78
	IPM	0.1 - 1.56	0.39	0.78
	GM	0.39 - 6.25	0.78	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (52)	PZFX	0.0125 - 12.5	0.2	0.78
	CPFX	0.0125 - 100	0.2	3.13
	CAZ	0.025 - > 100	0.1	0.2
	IPM	0.1 - 3.13	0.39	1.56
	GM	0.2 - > 100	0.78	25
<i>Providencia</i> spp. (16)	PZFX	0.025 - 3.13	0.025	1.56
	CPFX	0.025 - 6.25	0.05	3.13
	CAZ	0.05 - 0.39	0.1	0.39
	IPM	0.39 - 3.13	0.78	3.13
	GM	0.39 - 12.5	0.78	6.25
<i>Morganella morganii</i> (21)	PZFX	0.0125 - 0.39	0.0125	0.39
	CPFX	0.00625 - 0.78	0.00625	0.78
	CAZ	0.05 - 12.5	0.05	0.1
	IPM	0.78 - 3.13	1.56	3.13
	GM	0.2 - 50	0.39	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (66)	PZFX	0.05 - 50	0.39	12.5
	CPFX	0.05 - 50	0.2	3.13
	CAZ	0.78 - > 100	1.56	25
	IPM	0.2 - > 100	1.56	12.5
	GM	0.2 - > 100	1.56	3.13
<i>Acinetobacter</i> spp. (64)	PZFX	0.1 - 25	0.2	1.56
	CPFX	0.1 - 100	0.2	3.13
	CAZ	0.78 - 100	3.13	25
	IPM	0.1 - 1.56	0.2	0.39
	GM	0.39 - > 100	1.56	3.13
<i>Bacteroides fragilis</i> (57)	PZFX	3.13 - 100	6.25	50
	CPFX	1.56 - 100	3.13	50
	CAZ	1.56 - > 100	25	> 100
	IPM	0.1 - 50	0.78	1.56
	GM	> 100	> 100	> 100
<i>Prevotella</i> spp. (24)	PZFX	0.39 - > 100	3.13	50
	CPFX	0.39 - 50	6.25	25
	CAZ	0.39 - > 100	6.25	> 100
	IPM	0.05 - 1.56	0.05	0.39
	GM	3.13 - > 100	> 100	> 100

Agar dilution, inoculum size 10^6 CFU/mL

Medium: MHA, ^{a)} MHA supplement with 5% sheep defibrinated blood, ^{b)} BHIA supplement with 5% horse defibrinated blood

以上の株を methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA), CPFX の MIC 値が $1.56 \mu\text{g/mL}$ 以下の株を CPFX 感受性とした。*S. pneumoniae* では PCG の MIC が $3.13 \mu\text{g/mL}$ 以下の株を penicillin 感受性 *S. pneumoniae* (PSSP) とした。*Haemophilus influenzae* では ABPC の MIC が $3.13 \mu\text{g/mL}$

以上の株を ABPC 耐性とし, さらに β -lactamase 産生の確認には IDENTIFICATION STICKS β -lactamase (OXOID) を用いた。腸内細菌科では CAZ の MIC が $25 \mu\text{g/mL}$ 以上の株を CAZ 耐性とし, *P. aeruginosa* では IPM の MIC が $12.5 \mu\text{g/mL}$ 以上の株を IPM 耐性とし

Table 2. Change in susceptibility and percentage of inhibition at theoretical breakpoint MIC in clinical isolates

Organism	Antimicrobial agent	Period	Number of strains	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Percentage of inhibition at theoretical breakpoint MIC (%) ^{† †}		
						pneumonia	sepsis	
<i>S. pneumoniae</i> *	PSSP ^{a)}	PZFX	-2001 [†]	48	1.56 - 6.25	3.13	—	—
		2002 - 2007	79	0.39 - 25	3.13	98.7	—	
	CPFX	-2001 [†]	48	0.39 - 1.56	1.56	—	—	
		2002 - 2007	79	0.2 - 12.5	1.56	98.7	—	
<i>H. influenzae</i> **	BLNAS ^{b)}	PZFX	-2001 [†]	27	0.0125 - 0.025	0.025	—	—
		2002 - 2007	45	0.0125 - 0.2	0.025	100	—	
	CPFX	-2001 [†]	27	\leq 0.00625 - 0.0125	0.0125	—	—	
		2002 - 2007	45	0.00625 - 0.1	0.0125	100	—	
	BLNAR ^{c)}	PZFX	-2001 [†]	26	\leq 0.00625 - 0.025	0.025	—	—
		2002 - 2007	96	0.0125 - 0.05	0.025	100	—	
CPFX	-2001 [†]	26	\leq 0.00625 - 0.025	0.0125	—	—		
	2002 - 2007	96	0.00313 - 0.025	0.0125	100	—		
<i>M. catarrhalis</i>	PZFX	-2001 [†]	25	\leq 0.00625 - 0.05	0.05	—	—	
		2002 - 2007	71	0.025 - 3.13	0.05	100	—	
	CPFX	-2001 [†]	25	\leq 0.00625 - 0.025	0.025	—	—	
		2002 - 2007	71	0.0125 - 6.25	0.05	98.6	—	
<i>S. aureus</i>	MSSA ^{d)}	PZFX	-2001 [†]	23	0.1 - 0.2	0.2	—	—
		2002 - 2007	72	0.1 - 100	0.39	—	90.3	
	CPFX	-2001 [†]	23	0.2 - 0.78	0.39	—	—	
		2002 - 2007	72	0.2 - 50	1.56	—	88.9	
	CPFX-susceptible ^{e)} MRSA ^{f)}	PZFX	-2001 [†]	18	0.2 - 0.39	0.39	—	—
		2002 - 2007	13	0.1 - 0.2	0.2	—	100	
CPFX	-2001 [†]	18	0.2 - 1.56	1.56	—	—		
	2002 - 2007	13	0.39 - 0.78	0.78	—	100		
<i>E. coli</i>	CAZ-susceptible ^{g)}	PZFX	-2001 [†]	24	0.025 - 25	0.39	—	—
		2002 - 2007	43	0.0125 - 25	12.5	—	58.2	
	CPFX	-2001 [†]	24	\leq 0.00625 - 100	0.39	—	—	
		2002 - 2007	43	0.00313 - 50	25	—	58.2	
	CAZ-resistant ^{h)}	PZFX	-2001 [†]	0	—	—	—	—
		2002 - 2007	8	3.13 - 25	—	—	0	
CPFX	-2001 [†]	0	—	—	—	—		
	2002 - 2007	8	6.25 - > 100	—	—	0		
<i>C. freundii</i>	CAZ-susceptible ^{g)}	PZFX	-2001 [†]	20	0.025 - 3.13	0.2	—	—
		2002 - 2007	29	0.0125 - 0.78	0.2	—	100	
	CPFX	-2001 [†]	20	0.00313 - 3.13	0.1	—	—	
		2002 - 2007	29	0.00625 - 3.13	0.2	—	96.6	
	CAZ-resistant ^{h)}	PZFX	-2001 [†]	7	0.025 - 3.13	—	—	—
		2002 - 2007	11	0.025 - 6.25	3.13	—	72.7	
CPFX	-2001 [†]	7	0.0125 - 1.56	—	—	—		
	2002 - 2007	11	0.00625 - 12.5	12.5	—	72.7		
<i>E. cloacae</i>	CAZ-susceptible ^{g)}	PZFX	-2001 [†]	23	0.0125 - 0.1	0.05	—	—
		2002 - 2007	60	0.0125 - 6.25	0.1	—	96.6	
	CPFX	-2001 [†]	23	0.00313 - 0.05	0.025	—	—	
		2002 - 2007	60	0.00313 - 12.5	0.05	—	96.6	
	CAZ-resistant ^{h)}	PZFX	-2001 [†]	4	0.05	—	—	—
		2002 - 2007	22	0.025 - 25	6.25	—	68.1	
CPFX	-2001 [†]	4	0.025 - 0.05	—	—	—		
	2002 - 2007	22	0.00625 - 100	12.5	—	54.4		

(Continued)

Table 2. (Continued)

Organism	Antimicrobial agent	Period	Number of strains	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Percentage of inhibition at theoretical breakpoint MIC (%) ^{††}	
						pneumonia	sepsis
<i>K. pneumoniae</i>	CAZ-susceptible ^{a)}	-2001 [†]	27	0.025 - 1.56	0.1	—	—
		2002 - 2007	69	0.0125 - 50	0.2	—	98.6
	CAZ-resistant ^{b)}	-2001 [†]	27	$\leq 0.00625 - 1.56$	0.2	—	—
		2002 - 2007	69	0.0125 - 100	0.39	—	97.1
	CAZ-resistant ^{b)}	-2001 [†]	0	—	—	—	—
		2002 - 2007	3	0.0125 - 12.5	—	—	66.7
<i>P. aeruginosa</i>	IPM-susceptible ⁱ⁾	-2001 [†]	22	0.2 - 50	6.25	—	—
		2002 - 2007	46	0.05 - 50	3.13	—	80.4
	IPM-susceptible ⁱ⁾	-2001 [†]	22	0.1 - 50	3.13	—	—
		2002 - 2007	46	0.05 - 50	1.56	—	84.8
	IPM-resistant ^{j)}	-2001 [†]	32	0.39 - 50	25	—	—
		2002 - 2007	20	0.39 - 50	25	—	45.0
IPM-resistant ^{j)}	-2001 [†]	32	0.1 - 50	50	—	—	
	2002 - 2007	20	0.2 - 50	25	—	60.0	

Agar dilution, inoculum size 10⁶ CFU/mL

Medium: MHA, * MHA supplement with 5% sheep defibrinated blood, ** BHIA supplement with 5% horse defibrinated blood

^{a)} PCG MIC $\leq 3.13 \mu\text{g/mL}$, ^{b)} ABPC MIC $\leq 1.56 \mu\text{g/mL}$, ^{c)} ABPC MIC $\geq 3.13 \mu\text{g/mL}$

^{d)} MIPIC MIC $\leq 3.13 \mu\text{g/mL}$, ^{e)} CPFEX MIC $\leq 1.56 \mu\text{g/mL}$, ^{f)} MIPIC MIC $\geq 6.25 \mu\text{g/mL}$

^{g)} CAZ MIC $\leq 12.5 \mu\text{g/mL}$, ^{h)} CAZ MIC $\geq 25 \mu\text{g/mL}$, ⁱ⁾ IPM MIC $\leq 6.25 \mu\text{g/mL}$, ^{j)} IPM MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/mL}$

[†] See reference 1.

^{††} See reference 10.

た。なお、既報¹⁾で使用した菌株は、2001年以前に中部地区を中心とした全国の大学病院および基幹病院において主に喀痰、尿、咽頭、耳漏、便、膿、血液から分離された株であった。

2002~2007年に分離された各種臨床分離株に対するPZFXおよび対照薬のMIC range, MIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示す。グラム陽性および陰性菌に対するPZFXのMIC₉₀はそれぞれ3.13~>100および0.025~50 $\mu\text{g/mL}$ で、類薬であるCPFEXのそれぞれ、1/8~8倍および1/8~4倍で、概ね同程度の抗菌活性を示した。

肺炎および敗血症の主要原因菌種である*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*および*S. aureus*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*について2001年以前分離株に対する抗菌活性¹⁾と比較した(Table 2)。

S. pneumoniae, *H. influenzae*および*M. catarrhalis*に対するPZFXのMIC₉₀は3.13, 0.025および0.05 $\mu\text{g/mL}$ で、2001年以前に分離された株での成績¹⁾と同値であり、PZFXの抗菌活性に大きな変化は認められなかった。しかし、*S. pneumoniae*および*M. catarrhalis*ではPZFXのMICがそれぞれ25および3.13 $\mu\text{g/mL}$ を示す株が1株ずつ存在していた。これらの株に対するCPFEXのMICはそれぞれ12.5および6.25 $\mu\text{g/mL}$ であり、同様に抗菌

活性の低下が認められた。本邦におけるキノロン耐性*S. pneumoniae*の分離頻度は3.8⁵⁾~4.5%⁶⁾であり、今回のわれわれの検討においても79株中1株(1.3%)にキノロン耐性株が認められた。また、キノロン系薬は*M. catarrhalis*に対して強い抗菌活性を有しているが、すでにキノロン耐性菌の存在が報告されている⁶⁾。本試験においても71株中に1株(1.4%)が検出されていることから、今後これらキノロン耐性菌の動向に注意が必要と考えられた。

*E. coli*に対するPZFXのMIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/mL}$ で、2001年以前の分離株での成績¹⁾に比べ32倍高かった。また、CAZ感受性の*C. freundii*, *E. cloacae*および*K. pneumoniae*に対するPZFXのMIC₉₀は0.1または0.2 $\mu\text{g/mL}$ であったが、CAZ耐性の*C. freundii*および*E. cloacae*では3.13および6.25 $\mu\text{g/mL}$ で、CAZ感受性株に比べ高いMICを示す傾向が認められた。2000年頃より、*E. coli*をはじめとする腸内細菌科において、キノロン系薬に耐性を示す株の分離頻度が増加しており⁵⁾、今回対象とした腸内細菌科においても同様の傾向が認められた。

IPM感受性および耐性*P. aeruginosa*に対するPZFXのMIC₉₀は3.13および25 $\mu\text{g/mL}$ で、2001年以前の分離株¹⁾におけるMIC₉₀値から変化は認められなかった。また、今回の測定薬剤すべてに対して耐性を示す*P. aeruginosa*が66株中に1株(1.5%)認められた。地域によって

分離率は異なるが、*P. aeruginosa* の 0.9% から 4.8% が多剤耐性株であることが報告されており⁷⁾、今後も増加することが予想されることから、その動向を注視していく必要があると考えられた。また、メチシリン感受性 *S. aureus* (MSSA) および *K. pneumoniae* において PZFX の MIC₉₀ に大きな変化は認められなかったが、PZFX および CPF₉₀ の MIC が 6.25 μg/mL 以上を示す株がそれぞれ 72 株中に 7 株 (9.7%) および 72 株中に 2 株 (2.8%) 認められた。山口らのサーベイランスでは、MSSA および *K. pneumoniae* におけるキノロン系薬耐性株はそれぞれ 7.0% および 1.1%⁸⁾ で、今回と同様の傾向であったことから、これら菌種の感受性分布に大きな変動はなかったと考えられた。

0.5% 製剤での健康成人を対象とした高用量反復試験における PZFX 1,000 mg 投与時の最高血中濃度および血中半減期はそれぞれ 18.45 μg/mL および 3.0 時間で⁹⁾、日本化学療法学会の臨床的ブレイクポイント理論値の計算式¹⁰⁾より算出した PZFX 1,000 mg 投与時の肺炎および敗血症におけるブレイクポイント理論値はそれぞれ 4 および 1 μg/mL であった。

肺炎の主要原因菌種である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *M. catarrhalis* のそれぞれ 98.7、100 および 100% が肺炎の臨床的ブレイクポイント理論値を下回っていた。また、敗血症の主要原因菌種である MSSA、CPF₉₀ 感受性 MRSA、CAZ 感受性の *C. freundii*、*E. cloacae* および *K. pneumoniae* では 90% 以上が、CAZ 耐性の *C. freundii*、*E. cloacae* および *K. pneumoniae* や IPM 感受性 *P. aeruginosa* では約 70% が敗血症の臨床的ブレイクポイント理論値を下回り、感受性であった。CAZ 感受性 *E. coli* での感受性率は 58.2%、IPM 耐性 *P. aeruginosa* では 45.0% であったが、類薬の CPF₉₀ においても同様であった。PZFX に対して敗血症主要原因菌種の 83.1% (396 株中 329 株) が感受性を示した。

以上、PZFX は 2002~2007 年に分離された肺炎および敗血症主要原因菌種を含む各種臨床分離株に対して概ね

良好な抗菌活性を示した。また、2001 年以前の分離株と比べ、*E. coli* ではキノロン系薬に耐性を示す株の増加が認められたものの、肺炎および敗血症の主要原因菌種において、著しい抗菌活性の低下は認められなかった。

文 献

- 1) 野村伸彦, 満山順一, 古田要介, 山田 尚, 中田光人, 福田淑子, 他: 新規注射用ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin mesilate の細菌学的検討。Jpn J Antibiot 2002; 55: 412-39
- 2) 石川英之, 四辻 彰, 高杉益充: 新規ニューキノロン系注射用抗菌薬メシル酸パズフロキサシンの薬効薬理と体内動態。化学療法の領域 2002; 18: 1470-4
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 1981; 29: 76-9
- 4) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 1979; 27: 559-61
- 5) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 神田 誠, 他: 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2009; 62: 346-67
- 6) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 岩田守弘, 神田 誠, 辻尾芳子, 他: 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2005; 58: 17-44
- 7) Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S: An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. J Infect Chemother 2005; 11: 64-70
- 8) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 岩田守弘, 神田 誠, 辻尾芳子, 他: 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2003; 56: 341-64
- 9) 戸塚恭一: Pazufloxacin 注射液の投与量増加のための臨床第 I 相試験。日化療会誌 2010; 58: 560-77
- 10) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会: 抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会報告—呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント: 新規抗菌薬の追加 (2005 年)—。日化療会誌 2005; 53: 557-9

In vitro antibacterial activity of pazufloxacin against clinical isolates from 2002 to 2007

Yoko Sugiura, Naoko Futakuchi, Harumi Hisada, Yuko Ito,
Kyoko Hasegawa, Yuri Furuya, Yuko Shinmura, Kazuya Itadani,
Masatoshi Nakatani, Yoshiko Fukuda, Nobuhiko Nomura and Junichi Mitsuyama

Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd., 2-4-1 Shimookui, Toyama, Japan

We evaluated the *in vitro* antibacterial activity of the intravenous quinolone, pazufloxacin(PZFX) against clinical strains isolated from 2002 to 2007 in Japan, and compared it to that against clinical isolates before 2001, as previously reported. MIC₉₀ of PZFX against Gram-positive bacteria was 3.13–>100 μg/mL and that against Gram-negative bacteria was 0.025–50 μg/mL, almost similar to those of ciprofloxacin(CPFX).

Although MIC₉₀ (12.5 μg/mL) of PZFX against *Escherichia coli* increased in the same manner as that of CPFX, MIC₉₀s of PZFX against major pathogens of pneumonia and sepsis were almost similar to those against clinical isolates before 2001. For major pneumonia pathogens, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*, and for major sepsis pathogens, such as *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*, the PZFX-susceptible rate calculated from theoretical breakpoints of PZFX 1,000 mg b.i.d. in pneumonia was more than 98.7% and that in sepsis was 83.1% as determined by the Japanese Society of Chemotherapy.

In conclusion, PZFX showed potent *in vitro* antibacterial activity against clinical isolates in 2002 to 2007. Although the ratio of resistant to quinolone increased in some species of major pathogens of pneumonia and sepsis, the antibacterial activity of PZFX comparable to those against clinical isolates before 2001.