

泌尿器科領域感染症に対する pazufloxacin の基礎的・臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹・石川清仁・加藤 忍・田中利幸
平塚市民病院泌尿器科*

名出頼男・星長清隆・柳岡正範
藤田保健衛生大学医学部泌尿器科教室

藤巻一雄
富山化学工業株式会社

新しい経口用ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) について、基礎的・臨床的検討を行った。

1) 抗菌活性におよぼす培地と pH の影響

Pseudomonas aeruginosa 数株について、培地と尿中 pH の抗菌力におよぼす影響を他剤と比較検討した。本剤の抗菌力は培地および pH の影響を受けるが、対照薬と比べて影響が少なかった。

2) ヒト前立腺液 (human prostatic fluid, PF) への移行濃度

本剤 200mg を単回投与した時の PF 内濃度は 1 時間後で、 $0.18 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=4$)、2 時間後で $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($n=2$) であった。血清比はそれぞれ 0.12 (1h)、0.26 (2h) であった。

3) 尿路性器感染症 (urinary tract infection, UTI) に対する臨床効果

本剤を 1 回 50mg～200mg を 1 日 2～3 回食後に 3～14 日間経口投与した。臨床効果は UTI 薬効評価基準で急性単純性 UTI には 14 例中 14 例、100%、複雑性 UTI には 20 例中 18 例、90% の有効率であった。この他に前立腺炎 3 例全て主治医判定で有効であった。

4) 安全性

本剤に基づく自覚的副作用は 38 例中 1 例に軽度の軟便が認められた。臨床検査値異常変動については肝機能値の変動が 24 例中 2 例に認められた。

Key words : PZFX, 泌尿器科領域感染症, 基礎的検討, 臨床的検討

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社および株式会社ミドリ十字で共同開発された新しい経口用ニューキノロン系抗菌薬である。本剤は既存の同系剤と同様にグラム陽性球菌 (gram positive cocci, GPC) から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌 (gram negative bacilli, GNB) に対して幅広い抗菌スペクトルと抗菌力を有する。既存または既開発の同系剤と比べての本剤の特徴としては、経口投与により高い血清中濃度が得られること、血中半減期は約 2 時間で短く、従って比較的速やかに尿中に排泄され、かつ高い尿中濃度が得られることである。更に高い血中濃度と尿中濃度が得られる薬剤であるが安全性も高いことがこれまでの成績で評価されている。これを裏付けるものとして、現在本剤の静注剤が開発途上であることがあげられる。本剤は体内動態の特長として、特に尿中濃度、排泄率が高いので特に UTI に対する抗菌薬として高い有用性が期待されている¹⁾。

今回、われわれは PZFX の複雑性 UTI 由来の *P. aerugi-*

nosa に対する抗菌力について、培地と尿中 pH の影響を検討した。体内動態は PF への移行濃度を血清と共に測定した。臨床的には尿路性器感染症に対して本剤により治療を行い有用性の検討を行ったので報告する。

なお、今回の全ての臨床試験は 1989 年 10 月厚生省通達 874 号に基づき、GCP を遵守して行った。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

1) 抗菌活性におよぼす培地と pH の影響

臨床から分離された *P. aeruginosa* 5 株 (TC-43, S-68, S-406, S-910 および S-916) と標準株の *P. aeruginosa* 1 株 (IFO 3445) に対する PZFX の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を寒天平板希釈法および液体希釈法を用いて行った。対照薬としては ofloxacin (OFLX) と ciprofloxacin (CPFX) を用いた。寒天平板希釈法は日本化学療法学会 MIC 測定法²⁾ に準じて、Mueller-Hinton agar (MHA, Difco) を用いて MIC を測定した。一方、液体希釈法は健康成人

男子より得た中間尿を0.1N塩酸または0.1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH5.8, pH6.8およびpH8.0に調整したものをを用いた。これに薬剤を添加した後に菌を接種し(接種菌量 10^8 CFU/ml), 37°Cで18時間培養後肉眼的に濁りの認められない薬剤濃度をMICとした。

また、ヒト尿を用いた増殖曲線に及ぼす影響を1例の複雑性UTIから分離した*P. aeruginosa* TC-43で検討した。*P. aeruginosa* TC-43はMueller-Hinton broth (Difco)で37°Cで18時間培養後ヒト尿に接種し、薬剤添加後経時的に生菌数を測定した。対照薬としてはCPFXを用いた。

2) PFへの移行濃度

1992年2月から3月に平塚市民病院泌尿器科を受診し同意の得られた慢性前立腺炎患者で鎮静期にある症例である。被検症例は6例でPZFXを200mg単回で経口投与した。1または2時間後に前立腺マッサージを行いPFを採取し、同時に採血した血清中濃度を測定した。濃度測定は富山化学工業株式会社総合研究所でHPLC法で行った。

2. 臨床的検討

1992年2月から1993年6月までに平塚市民病院泌尿器科ならびに藤田保健衛生大学医学部泌尿器科を受診し同意の得られた外来患者で、単純性UTI 15例、複雑性UTI 21例、前立腺炎3例の計39例を対象とした。対象の年齢分布は18歳~80歳、平均年齢は、 50 ± 20.2 歳、性別では男性15例、女性24例で性比は1対1.6であった。

投与方法は本剤を1回50mg~200mgで原則として1日3回食後投与した。投与期間は急性単純性UTIでは3日間、複雑性UTIでは5~7日間、急性前立腺炎では7日間、慢性前立腺炎では14日間とした。臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第3版)³⁾およびその追補⁴⁾に準じて行い、併せて治験担当医師による判定も行った。安全性については自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。なお、細菌の同定と菌数の定量は施設および集中測定機関(三菱油化ビーシーエル)で行った。更に可能な限り細菌のMICの測定を日本化学療法学会標準法に従い行った。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 抗菌活性におよぼす培地とpHの影響

pH6.8のヒト尿中におけるPZFXのMICはMHAにおけるMICと比較すると、同等または4分の1に抗菌力が低下した。一方、対照薬剤のOFLX, CPFXは2~16分の1に抗菌力が低下した。アルカリ性側のpH8.0のヒト尿中におけるPZFXのMICは、pH6.8の尿中MICと比較して同等か4分の1に抗菌力が低下したが対照薬剤は同等か16倍抗菌力が増した。一方弱酸性のpH5.8のヒト尿中では、pH6.8の尿中MICと比較して、対照薬剤は2から8分の1に抗菌力が低下したのに対してPZFXの抗菌力の低下は

4分の1であった。なお、1菌種においては4倍優れた抗菌力を示した(Fig. 1)。

ヒト尿中における増殖曲線をpH, MIC別にFig. 2に示した。pH6.8のヒト尿を培地とした時にはPZFXはMHAでの1 MICの $12.5 \mu\text{g/ml}$ ではコントロールとほぼ同様の増菌を示した。しかし、pH6.8の尿中で1 MICの $50 \mu\text{g/ml}$ の薬剤濃度では、1時間で菌量が100分の1に減少し、2時間で検出限界以下まで減少した(Fig. 2A)。このことはこの濃度で全ての細菌が殺菌されたことを意味する。一方、CPFXはMHAでの1 MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ ではPZFXと同様に増殖を抑制しなかった。pH6.8の尿中1 MICの $25 \mu\text{g/ml}$ でも同様の成績であった。pH6.8の尿中2 MICの $50 \mu\text{g/ml}$ で7時間後に菌量が100分の1まで増殖が抑制された(Fig. 2B)。更に酸性を高めたpH5.8のヒト尿中においては、PZFXはpH5.8の尿中1 MICの $25 \mu\text{g/ml}$ では殺菌効果を示さなかったが、2 MICの $50 \mu\text{g/ml}$ で3時間後に菌量が100分の1になり、5時間で検出限界以下まで殺菌効果を示した(Fig. 2A)。一方、CPFXはpH6.8の尿中2 MICの $50 \mu\text{g/ml}$ およびpH5.8の尿中1 MICの $100 \mu\text{g/ml}$ でも被検菌を殺菌しなかった(Fig. 2B)。

2) 前立腺液(PF)への移行濃度

PF内の濃度と血清中濃度をTable 1に示した。PFへの平均移行と平均血清中濃度は、それぞれ投与1時間後で 0.18 および $1.71 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後で 0.20 および $1.07 \mu\text{g/ml}$ であった。また、対血清比(PF/S)は1、2時間後でそれぞれ 0.12 および 0.26 であった。

2. 臨床的検討

臨床的検討を実施した症例の背景および投与量・投与期間をTable 2, 3に示した。

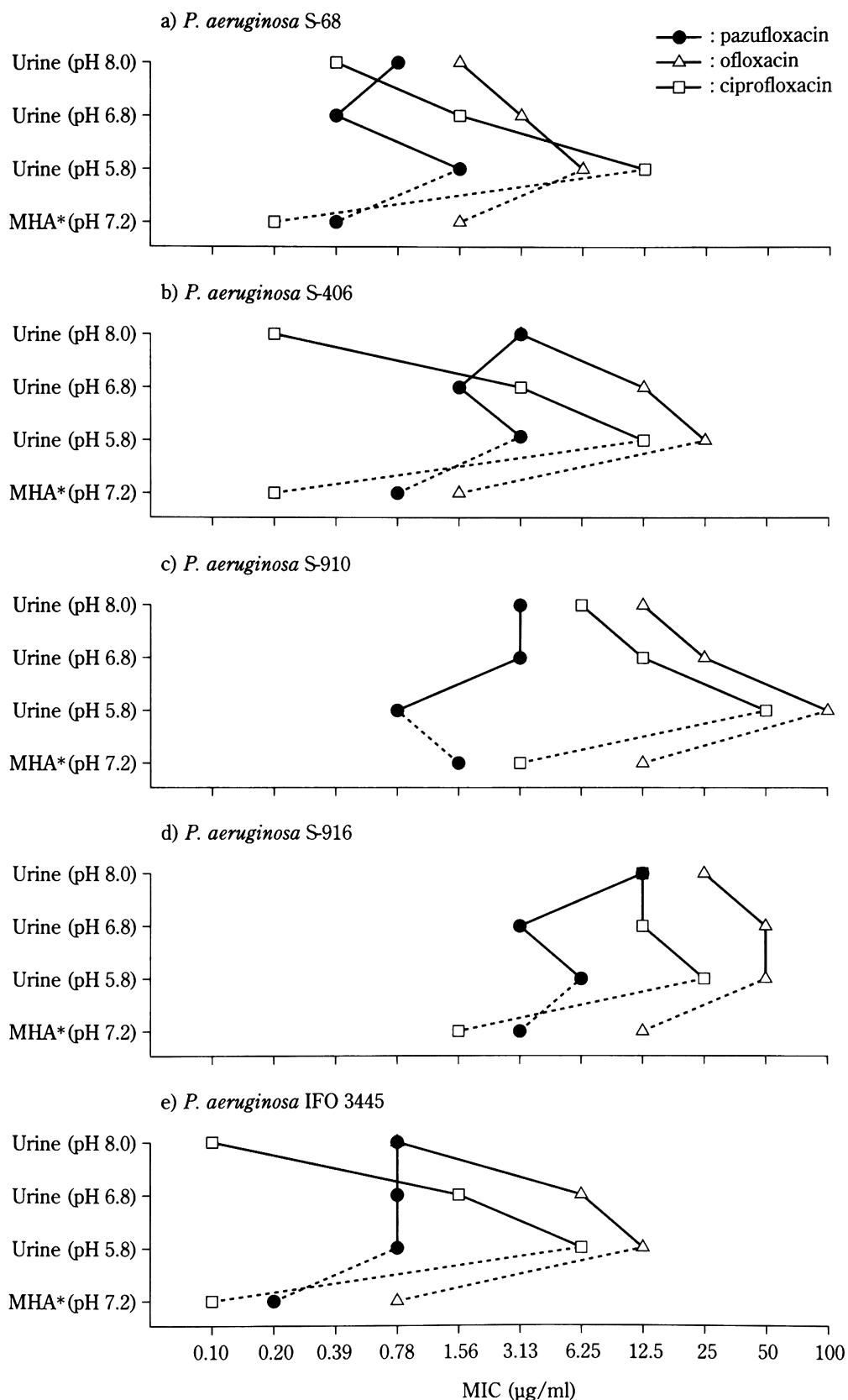
1) 急性単純性尿路感染症(acute uncomplicated UTI, AU-UTI)

14例の急性単純性膀胱炎中UTI薬効評価基準に合致した13例の総合臨床効果は著効8例、有効5例で有効率100%であった。また、主治医判定も同様に有効率100%であった。投与後に出現菌のあった症例は2例で菌種は*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans*であった。急性単純性腎盂腎炎1例はUTI判定、主治医判定ともに著効であった(Table 4, 5)。

2) 複雑性尿路感染症(complicated UTI, C-UTI)

21例のC-UTIを治療し、この中でUTI薬効評価基準に合致した症例は20例であった。総合臨床効果は著効15例、有効3例、無効2例で有効率90%であった(Table 6)。

UTI疾患病態群別効果では、単独菌感染群15例は著効12例、有効2例、無効1例で有効率93%であり、複数菌感染群5例は著効3例、有効1例、無効1例であった(Table 7)。細菌学的効果は*Enterococcus faecalis* 1株を除きGPC, GNBに対し優れた除菌効果を示した。GNBでは*P. aeruginosa* 4株が全て除菌され、総合では10種25株中24株、



*MHA : Mueller-Hinton agar

Fig. 1. Comparative antibacterial activity between pazufloxacin and its relative compounds in different media against five strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

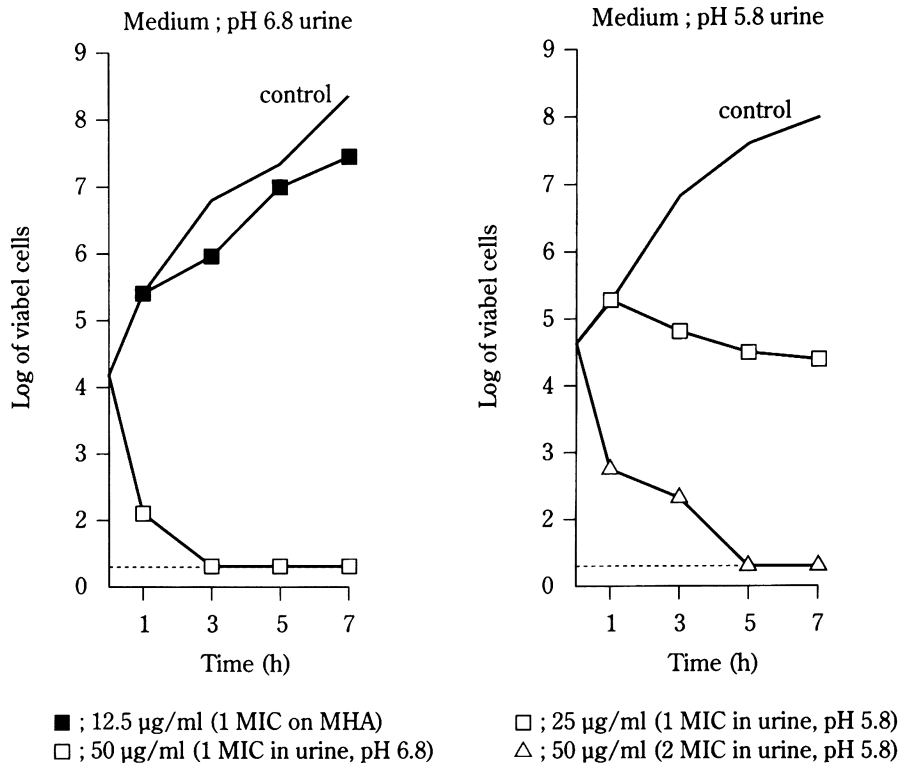


Fig. 2A. Bactericidal effect of pazufloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* TC-43 in human urine.

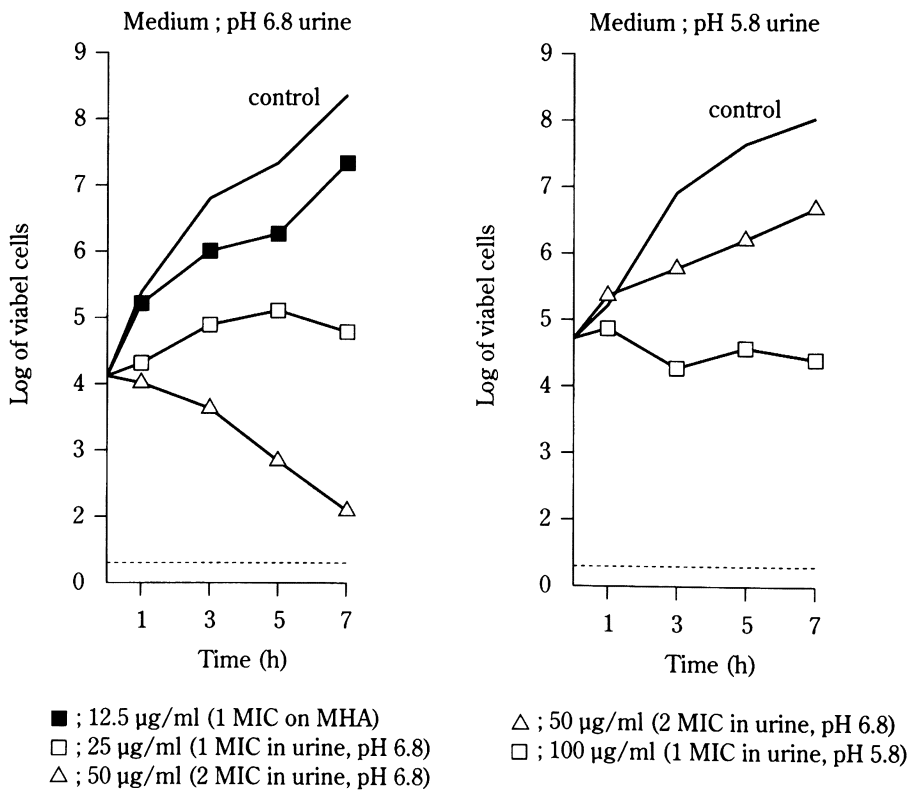


Fig. 2B. Bactericidal effect of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* TC-43 in human urine.

Table 1. Prostatic fluid levels of pazufloxacin after oral administration of 200 mg

Time (h)	Patient No.	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)			PF/serum
		PF	Serum	Urine	
1	1	0.067	1.73	313	0.04
	2	0.33	1.21	171	0.27
	3	0.19	1.50	71	0.13
	4	0.13	2.41	107	0.05
	mean \pm SD	0.18 \pm 0.11	1.71 \pm 0.51	166 \pm 107	0.12 \pm 0.11
2	1	0.24	0.59	108	0.41
	2	0.16	1.54	209	0.10
	mean	0.20	1.07	159	0.26

PF: prostatic fluid

Table 2. Background of patients treated with pazufloxacin

Age (yr)	No. of cases (%)	Sex	
		male	female
16 ~ 24	7 (18)	0	7
25 ~ 34	4 (10)	2	2
35 ~ 44	3 (8)	0	3
45 ~ 54	7 (18)	4	3
55 ~ 64	5 (13)	3	2
65 ~ 74	10 (26)	5	5
75 ~ 80	3 (8)	1	2
Total	39	15 (38)	24 (62)

Underlying disease: neurogenic bladder (NB) 8
 (complicated UTI) urethral stricture 6
 benign prostatic hypertrophy 2
 ureteral stricture 1
 vesicocele 1
 vesicoureteral reflex (VUR) 1
 NB + urethral stricture 1
 NB + VUR + contracted kidney 1

Table 3. Daily dose and duration of pazufloxacin

Diagnosis	Daily dose (mg \times time/day)	Duration (days)					Total	
		3~4	5~6	7~8	14	unknown		
AUC	50 \times 2			1			1	14
	50 \times 3	7		1			8	
	100 \times 2	1		1			2	
	100 \times 3	1	1				2	
	200 \times 3			1			1	
AUP	200 \times 3		1				1	1
C-UTI	50 \times 3		1				1	21
	100 \times 2					1	1	
	100 \times 3		5	3			8	
	200 \times 2		1				1	
	200 \times 3		9	1			10	
Prostatitis	200 \times 3			1	2		3	3
Total		9	18	9	2	1		39

AUC: acute uncomplicated cystitis AUP: acute uncomplicated pyelonephritis C-UTI: complicated urinary tract infection

Table 4. Overall clinical efficacy of pazufloxacin in uncomplicated UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	9					1	1			11 (79%)
	decreased (replaced)	2			1						3 (21%)
	unchanged										0
Efficacy on symptom		11 (79%)			2 (14%)			1 (7%)			Case total 14
Efficacy on pyuria		13 (93%)			0			1 (7%)			
Excellent					9 (64%)			overall efficacy rate 14/14 (100%)			
Moderate					5 (36%)						
Poor (including failure)					0						

Table 5. Bacteriological response to pazufloxacin in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. saprophyticus</i>	1		1
<i>E. faecalis</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	13	13 (100%)	
<i>X. maltophillicia</i>	1	1	
Total	16	15 (93.8%)	1

* regardless of bacterial count

Table 6. Overall clinical efficacy of pazufloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		15		3	18 (90%)
Decreased					
Replaced				1	1 (5%)
Unchanged			1		1 (5%)
Effect on pyuria		15 (75%)	1 (5%)	4 (20%)	patient total 20
Excellent		15 (75%)		overall effectiveness rate 18/20 (90%)	
Moderate		3 (15%)			
Poor (including failure)		2 (10%)			

Table 7. Overall clinical efficacy of pazufloxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (indwelling catheter)	0				
	2nd group (post prostatectomy)	0				
	3rd group (upper UTI)	3 (15%)	1	1	1	2/3
	4th group (lower UTI)	12 (60%)	11	1		12/12 (100%)
	Sub total	15 (75%)	12	2	1	14/15 (93%)
Polymicrobial infection	5th group (indwelling catheter)	0				
	6th group (no indwelling catheter)	5 (25%)	3	1	1	4/5
	Sub total	5 (25%)	3	1	1	4/5
Total		20 (100%)	15	3	2	18/20 (90%)

96%が除菌された(Table 8)。存続した*E. faecalis*のMICは $\geq 100\mu\text{g/ml}$ であった。また、投与後出現菌に*Candida*が1株認められた。

単純性、複雑性UTIから分離された菌株のうち前者は13株、後者は21株のPZFXのMICを測定し、除菌効果との関係をみた。除菌されなかったのはGPCのうちMIC $0.78\mu\text{g/ml}$ の*Streptococcus saprophyticus*と $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の*E. faecalis*の2株で、この他の株は、単純性、複雑性の由来

に関係なく除菌された。この成績をみる限りMICのbreak pointははっきりとしなかった(Table 9)。

3) 前立腺炎

急性前立腺炎1例は起炎菌の*Acinetobacter lwoffii*とcoagulase-negative staphylococci(CNS)が陰性化した。症状の発熱・排尿痛が消失したが、前立腺圧出液(EPs)中の白血球数が不変のためUTI判定、主治医判定ともに有効であった(Table 10)。

Table 8. Bacteriological response to pazufloxacin in complicated UTI

Isolated		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Gram-positive cocci	<i>S. epidermidis</i>	1	1	
	CNS	3	3	
	γ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	3	2	1
	<i>E. faecium</i>	1	1	
	<i>E. avium</i>	1	1	
	Sub total	10	9 (90%)	1
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	8	8	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>E. cloacae</i>	2	2	
	<i>P. aeruginosa</i>	4	4	
	Sub total	15	15 (100%)	0
Total		25	24 (96%)	1

* regardless of bacterial count

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to pazufloxacin in complicated and uncomplicated UTI

Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	ND	Total (%)
		C ¹⁾ U ²⁾	C U	C U	C U	C U	C U	C U	C U	C U	C U	C U	C U	C U	C U	
G(+)	<i>S. epidermidis</i>									1/1						1/1
	<i>S. saprophyticus</i>						0/1									0/1
	CNS					1/1				1/1	1/1					3/3
	γ -haemolytic <i>Streptococcus</i>											1/1				1/1
	<i>E. faecalis</i>								2/2:1/1					0/1		2/3
	<i>E. faecium</i>						1/1									1/1
	<i>E. avium</i>												1/1			1/1
Sub total					1/1	0/1	1/1	2/2:1/1	2/2	1/1	1/1	1/1	0/1		9/10	1/2 (90%)
G(-)	<i>E. coli</i>	4/4 : 9/9	1/1		1/1										3/3:3/3	8/8 : 13/13
	<i>K. pneumoniae</i>	1/1														1/1
	<i>E. cloacae</i>	1/1			1/1						1/1					2/2
	<i>P. aeruginosa</i>				2/2									1/1		4/4
	<i>X. maltophilia</i>							1/1								1/1
	Sub total	6/6 : 9/9	1/1		3/3:1/1	1/1		1/1			1/1				4/4:3/3	15/15:14/14 (100%):(100%)
Total	6/6 : 9/9	1/1		3/3:1/1	1/1		0/1	1/1:1/1	2/2:1/1	2/2	2/2	1/1	1/1	0/1	4/4:3/3	24/25 : 15/16 (96%):(94%)

¹⁾C: Complicated ²⁾U: Uncomplicated ND: not done CNS: coagulase-negative Staphylococci

慢性前立腺炎の2例はともに起炎菌が陰性化, EPS中の白血球数が不変のためUTI判定, 主治医判定ともに有効であった(Table 11)。

4) 安全性

本剤投与による自他覚的副作用として38例中1例(2.6%)に軽度の軟便が認められたが, 投与終了後速やかに改善した(Table 12)。投薬前後に臨床検査(末梢血, 肝機能, 腎機能)を行った24例のうち, 本剤に起因すると考えられる検査値の変動は肝機能値の上昇が2例に認められた(Table 13)。

Ⅲ. 考 察

抗菌薬のMICは薬剤の性質で培地やpHにより影響を受けることが知られている⁹⁾。UTIの起炎菌に対する感受性は一般的にMHAの測定結果も尿中での抗菌活性がより臨床結果に反映するものと考えられる。そこでMHAと尿中での本剤の抗菌力を測定した。被検菌はC-UTIから分離した*P. aeruginosa* (TC-43)である。その結果, 本剤もMHAによるMICより尿中でのMICは低下する

ものの, 対照薬剤と比べその低下の程度は小さく, 弱酸性側ではさらにその性質は顕著であった。この現象を増殖曲線で検討した。対照薬剤はMHAでPZFXと同じMICを示したCPFXとした。CPFXがpH6.8の尿中1 MICの50 $\mu\text{g/ml}$ で7時間後に菌量が100分の1に減少したのに対して, PZFXを50 $\mu\text{g/ml}$ 加えた培地では1時間後に菌量が100分の1に減少した。弱酸性のpH5.8ではCPFXが100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でも細菌の増殖を抑制しなかったのに対して, PZFXは50 $\mu\text{g/ml}$ の培地内の濃度で3時間後に菌量が100分の1に減少した。この様に同じMHAでのMIC測定では薬剤により培地およびpHで抗菌活性に差があることが認められた。被験株についてみる限り, ニューキノロン系抗菌薬(NQ)は培地およびpHに対しての影響を大きく受けるが本剤は他のNQと比べてこのような影響が少ないものと思われた。

前立腺液への移行は, 投与1時間後で0.18 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後で0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり対血清比は1, 2時間後でそれぞれ0.12および0.26であった。同系薬剤と比べると低い方

Table 10. Clinical summary of acute prostatitis patients treated with pazufloxacin

Patient No.	Age	Treatment				Fever	Pain on micturition	WBC				Bacteria				Evaluation*		Side effects	
		dose (mg/day)	route	duration (days)	day exam.			VB ₁	VB ₂	EPS	VB ₃	VB ₁	VB ₂	EPS	VB ₃	species	count		MIC ($\mu\text{g/ml}$)
1	61	200×3	P.O.	7	0	+	++	±	##	+			○	<i>A. lwoffii</i> CNS	10 ⁶	0.2	moderate	good	-
					7	-	-	-	##	+			○			<i>S. epidermidis</i>			

CNS: coagulase-negative Staphylococci

*UTI: proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

Table 11. Clinical summary of chronic prostatitis patients treated with pazufloxacin

Patient No.	Age	Treatment				Symptoms	WBC				Bacteria						Evaluation*		Side effects				
		dose (mg/day)	route	duration (days)	day exam.		VB ₁	VB ₂	EPS	VB ₃	VB ₁		VB ₂		EPS		VB ₃			UTI	Dr.		
											species	count	species	count	species	count	MIC	species	count	MIC			
1	45	200×3	P.O.	14	0	+	±	##	+		0		0	CNS <i>Corynebacterium</i> sp. <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	0.39	<i>S. epidermidis</i>	10 ²	moderate	good	loose stool		
					7	-	-	##	±		0	0	<i>Pseudomonas</i> sp.			10 ⁴							0
					14			##	±		0	0											0
2	63	200×3	P.O.	14	0	+		+	-		0		0	MRSA <i>S. agalactiae</i>	10 ⁸	12.5	0	moderate	good	-			
					7				+		0	0	MRSA <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>			10 ⁴					1.56	0	
					14				+		0	0									0		0

CNS: coagulase negative Staphylococci MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

*UTI: proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

Table 12. Frequency of side effects

Type of side effect	Severity of symptoms	Relation to the drug
Loose stool	+	Probable
Total No. of cases with side effects (%)		1/38 (2.6%)

Table 13. Laboratory abnormal values

No.	Age Sex	Total dose	Item	Relation to the drug	Follow up
1	46 F	3.0 g	GPT 19 (before) → 60 (5 days)	Probable	31 (9 days)
2	58 F	3.0 g	GOT 29 (before) → 43 (5 days) GPT 33 (before) → 82 (5 days) ALP 201 (before) → 259 (5 days)	Possible Possible Possible	—
Rate of occurrence (No. of cases/No. of examined)				2/24 (8.3%)	

に属する。しかし抗菌活性と対比すると、治療では前立腺炎に対して有効性が期待できる濃度に達しているとみられるが⁹⁾臨床での有効性は前立腺炎を対象とした臨床検討を更に要する。なお今回の臨床検討例は僅かに3例(急性1例、慢性2例)であったが、本剤1日600mgを7~14日間でいずれも有効であった。PZFXのUTIに対する成績は単純性UTIに100%、複雑性UTIに90%、前立腺炎は3例中3例有効と高い有効率であった。C-UTIから分離した菌株に対する細菌学的効果は、MIC \geq 100 μ g/mlの *E. faecalis* を除く *P. aeruginosa* 4株を含む10種24株が除菌され、96%の高い除菌率であった。この成績は *in vitro* に示された本剤の優れた抗菌力と高い尿中濃度によるものと考えられた。またbreak pointがはっきりしないことは他のNQと異なることであり、高濃度に薬剤が排泄されるセフェム系剤と同様な細菌学的反応であった。

以上今回の *P. aeruginosa* に対する抗菌活性と臨床成績とをみると、本剤のNQの中での位置づけとしては、ヒト尿中のpHに余り影響を受けないこと、尿中濃度が高いことなどからみて、UTIの治療にもっとも適しているものといえる。特に *P. aeruginosa* のように一般にMICが高く、break point付近のMICにある菌株では、同じMICであっても本剤による治療が有効であろうと思われる。一方で血中半減期 ($T_{1/2}$) が2時間と短い¹¹⁾ ので1日3回の投与が必要である。最近では fleroxacin や sparfloxacin のように $T_{1/2}$ が15~17時間と長いNQが上市され、once a day治療がかなり一般的になってきたが^{5,8)}、これらの薬剤と対比すると対照的である。1日3回投与が即ちデメリットとはいえないが、臨床家にとって、従来のNQとは異なる体内動態であることを重ねて認識する必要がある。この他に、NQの中には *Chlamydia trachomatis* (CT) に対して抗菌力が優る薬剤があるが、PZFXはこれに抗菌活性が弱い¹¹⁾。従ってCTによる炎症、特にUTIとCT感

染症の併発例ではCTに対して注意する必要がある。

安全性では自他覚的副作用は、1例(2.6%)に軟便が認められたのみで、臨床検査値異常変動は肝機能値の異常変動が2例に認められたが、既存の同系薬剤と比べて忍容性に特に問題はないものと考えられた。一般にNQは投与にあたり特に腎機能に配慮する必要があるが⁹⁾、PZFXは、腎毒性が弱いものと思われ、またその他の安全性も高いものと思われる。従って対象疾患により1日の投与量が幅広く、即ち100~600mgまでは高齢者を含めて安全に投与できるNQ薬であると思われた。

文 献

- 1) 熊澤浄一, 小林宏行: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. T-3761, 福岡, 1994
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 4) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)追補. *泌尿紀要* 35: 427~445, 1989
- 5) 遠藤勝久, 清田 浩, 小野寺昭一: 抗菌剤の尿中抗菌力測定の意義. *感染症学雑誌* 66: 522~528, 1992
- 6) 守殿貞夫, 上田 泰ら編: 前立腺炎, 精巣上体炎. キノロン薬: 182~188, 1990
- 7) 熊澤浄一, 松本哲朗, 上田 泰ら編: 尿路性器感染症. キノロン薬174~181, 1990
- 8) 鈴木恵三: 尿路感染症. *臨床成人病* 1793~1798, 1994
- 9) 齋藤 篤, 上田 泰ら編: 腎障害患者におけるキノロン薬療法. キノロン薬275~280, 1990

Laboratory and clinical studies of pazufloxacin in the treatment of genitourinary tract infection

Keizo Suzuki, Masaki Horiba, Kiyohito Ishikawa, Sinobu Kato and Toshiyuki Tanaka

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

1-19-11 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

Yorio Naide, Kiyotaka Hoshinaga and Masahiro Yanaoka

Department of Urology, School of Medicine, Fujitagakuen University

Kazuo Fujimaki

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

Pazufloxacin (PZFX), a new family of oral newer quinolones, was tested for the *in vitro* activity on several strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from UTI. For clinical evaluation, the drug was administered in the treatment of UTI, prostatitis. The results obtained were shown in the following

1) *In vitro* activity on several clinical isolates of *P. aeruginosa*: The MIC values on the strains tested, varied according to the pH values of medium. When comparing with other conventional drugs, the *in vitro* activity of PZFX was less influenced by the culture medium than the other control drugs. The MIC values of PZFX had a tendency to more active in acid media than in alkaline media.

2) Penetration into human prostatic fluid after intake of 200 mg of PZFX: Average concentration ($\mu\text{g/ml}$) of prostatic fluid (PF) was 0.18 ± 0.11 ($n=4$) at 1 hour, and it was 0.20 ($n=2$) at 2 hours. The ratio between PF/serum was 0.12 ± 0.11 (1 h), 0.26 (2 h) respectively.

3) Patients with genitourinary tract infection were treated with oral administration of PZFX 50~200 mg b.i.d. or t.i.d. after meal for 3~14 days. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy of PZFX was 100% (14/14) in uncomplicated UTI, 90% (18/20) in complicated urinary tract infection and 3/3 in prostatitis.

4) For safety, mild loose stool was observed in one patient, during the course of therapy. Laboratory abnormal values were detected for slight elevation of GPT in one case, also that of GOT, GPT and AIP in the other case.