

Pazufloxacinの抗菌力, 体内動態および尿路・性器感染症における臨床的検討

北川敏博・江田晋一・牧之瀬信一・西田盛男・中目康彦・
川原和也・川原元司・後藤俊弘・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室*
(主任: 大井好忠教授)

西山賢龍・原田尚毅・松下真治
鹿児島県立大島病院泌尿器科
(部長: 西山賢龍)

新キノロン系抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) (以下本薬と略す。)の試験管内抗菌力, 体内動態および尿路・性器感染症における臨床的有効性と安全性を検討し, 以下の結果を得た。

1) 試験管内抗菌力; 尿路感染症患者由来の臨床分離株11菌種(各30株)に対する本薬のMICを測定し, 対照薬の ofloxacin (OFLX) および tosufofloxacin (TFLX) と比較した。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis* に対する本薬の MIC₉₀ (μg/ml) は各々 12.5, 12.5, 25 で, OFLX, TFLX と同等以上の抗菌力を示した。グラム陰性桿菌に対しての本薬の MIC₉₀ (μg/ml) は *Escherichia coli*: ≤0.10, *Citrobacter freundii*: 1.56, *Klebsiella pneumoniae*: ≤0.10, *Enterobacter cloacae*: 1.56, *Serratia marcescens*: 25, *Proteus mirabilis*: 1.56, *Proteus vulgaris*: ≤0.10, *Pseudomonas aeruginosa*: 50 で対照薬と同等以上の優れた抗菌力を示した。

2) 体内動態; 腰椎麻酔下に手術を行った5例で本薬300mg内服0.5~8時間後までの血清中濃度の推移, 3時間後の髄液中濃度と尿中濃度をHPLC法で測定した。最高血清中濃度は1.93~4.99 μg/ml (平均3.54 μg/ml), 3時間後の平均髄液中濃度は0.11 μg/ml, 髄液/血清中濃度比の平均は0.04であった。

3) 臨床的検討; 単純性膀胱炎3例, 複雑性尿路感染症15例, 前立腺炎1例の計19例の患者に本薬を投与し, 臨床的有効性と安全性を検討した。19例における主治医判定は著効9例, 有効5例, やや有効1例, 無効3例, 判定不能1例であった。UTI薬効評価基準合致例では単純性膀胱炎1例は有効, 複雑性UTI 14例では著効7例, 有効3例, 無効4例で総合有効率71.4%, 前立腺炎1例は有効であった。全例で副作用は認めなかったが, 好酸球増多, 尿蛋白の増加, 尿中NAGの上昇が各1例ずつで見られた。

Key words: PZFX, 抗菌力, 髄液移行, 尿路感染症, 臨床的検討

Pazufloxacin (PZFX) (以下本薬と略す。)は富山化学工業株式会社において創製された新規の経口用新キノロン系抗菌薬 (NQ) で, 株式会社ミドリ十字と共同で開発が進められた。本薬はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで幅広い抗菌スペクトルを有しており¹⁻³⁾, 殺菌的に作用する^{1,3)}。

今回, 我々は尿路感染症患者由来の臨床分離株に対する本薬の試験管内抗菌力を ofloxacin (OFLX), tosufofloxacin (TFLX) を対照薬剤として検討した。また, 本薬300mg内服0.5~8時間後までの血清中濃度と3時間後の髄液中濃度を測定した。臨床的検討としては, 19例の

尿路・性器感染症患者に本薬を投与し, その臨床的有効性と安全性を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 試験管内抗菌力

1990~91年に鹿児島大学医学部泌尿器科において尿路感染症患者から分離・保存された臨床分離株に対する本薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を OFLX, TFLX を対照薬剤として検討した。検討対象とした菌種は, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci (CNS), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enteroba-*

*〒890 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

cter cloacae, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*の11菌種各30株(合計330株)である。測定方法は日本化学療法学会標準法(寒天平板希釈法)⁴⁾に従い, Mueller-Hinton broth (Difco)で一夜前培養した各菌株の菌液を 10^6 cfu/mlに調整し, Mueller-Hinton agar (Difco)で作成した各薬剤の平板希釈系列にマイクロプランター(佐久間製作所)を用いて接種し, 37°C, 20時間培養後に判定した。

2. 体内動態

1992年11月から1993年3月に鹿児島大学医学部泌尿器科で腰椎麻酔下に手術あるいは検査を施行された患者のうちで本薬の治験に同意の得られた5例を対象として, 本薬300mg内服後の血清中濃度, 髄液中濃度, 尿中濃度を検討した。5例の内訳は男性3例, 女性2例, 年齢は49~76歳(平均64.0歳)で, 基礎疾患は膀胱腫瘍3例, 前立腺腫瘍1例, 膀胱腫瘍と前立腺腫瘍の合併1例であった。3例は腎機能正常~軽度低下例, 2例は腎機能中等度低下例である。これら5例の患者は当日の朝から絶食とし, 術前・術後の点滴を行い, 本薬300mgを少量の水で内服させ, 内服8時間後までの経時的血清中濃度および3時間後の髄液中濃度, 尿中濃度を検討した。採血後直ちに遠心分離した血清と腰椎麻酔時に採取した髄液, 尿は-80°Cで凍結保存し, 濃度測定は富山化学工業株式会社総合研究所においてhigh performance liquid chromatography (HPLC)法で行った。本法による測定限界値は $0.01\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床的検討

1992年2月から1993年6月に鹿児島大学医学部泌尿器科および鹿児島県立大島病院泌尿器科を受診した尿路・性器感染症患者のなかで本薬の治験に同意の得られた19例を対象として, 本薬の臨床的有効性と安全性を検討した。症例の内訳は男性12例, 女性7例, 年齢分布は18~80歳(平均58.4歳), 疾患の内訳は単純性膀胱炎3例, 複雑性尿路感染症15例(膀胱炎12例, 腎盂腎炎3例), 前立腺炎1例で, 複雑性尿路感染症の症例にはカテーテル留置例が2例, 腸管利用尿路変更術後が2例含まれていた。本薬の用法・用量は, 単純性膀胱炎の症例では1回100mg, 1日1回, 3日間投与, 1回100mg, 1日2回, 3日間投与と1回100mg, 1日3回, 7日間投与が各1例ずつであった。複雑性尿路感染症では1回100mg, 1日3回, 5日間投与が4例, 1回100mg, 1日3回, 7日間投与が1例, 1回200mg, 1日2回, 5日間投与が2例, 1回200mg, 1日3回, 5日間投与が7例, 1回200mg, 1日3回, 7日間投与が1例, 前立腺炎1例には1回100mg, 1日3回, 14日間投与した。いずれも本薬は食後に内服させた。これらの19症例について主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)⁵⁾および同(第3版追補)⁶⁾による効果判定を行い, 併せて自覚的副作用と臨床検査値を検討した。副作用・臨床検査

値異常については日本化学療法学会の判定基準⁷⁾に従って判定した。

II. 結 果

1. 試験管内抗菌力

検討した臨床分離株11菌種各30株(計330株)に対する本薬およびOFLX, TFLXの試験管内抗菌力をMIC range, MIC_{50,80,90}でまとめてTable 1に示した。

MRSA 30株中20株(66.7%)は本薬 $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止され, 本薬のMIC₅₀は $0.20\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。本薬の抗菌力はOFLXよりおよそ2倍強かった。TFLXにはMICが $100\mu\text{g/ml}$ 以上の株が7株(23.3%)あった。

CNS 30株における本薬のMICのピーク値は $12.5\mu\text{g/ml}$ であったが, 感受性域は $\leq 0.10\sim 100\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, MIC_{50,80,90}はそれぞれ6.25, 12.5, $12.5\mu\text{g/ml}$ であった。本薬の抗菌力はOFLXより2~4倍優れていた。TFLXはMIC₅₀では本薬より優れていたが, MIC_{80,90}では本薬の方が優れていた。

E. faecalis 30株に対する本薬の感受性分布のピーク値は1.56と $3.13\mu\text{g/ml}$ の二峰性で, MIC₅₀が $3.13\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は $25\mu\text{g/ml}$ であった。OFLXの抗菌力は本薬とほぼ同等で, TFLXはMIC₅₀, MIC₈₀では本薬より小さい値であったが, $100\mu\text{g/ml}$ 以上のMICの株も4株(13.3%)見られた。

*E. coli*に対する本薬の抗菌力は非常に強く, 30株すべてが本薬 $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された。対照2剤も良好な抗菌力を示したが, OFLXの抗菌力は本薬, TFLXよりわずかに劣っていた。

C. freundii 30株に対する本薬のMICは $\leq 0.10\sim 25\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し, MIC_{50,80,90}はそれぞれ ≤ 0.10 , 0.78, $1.56\mu\text{g/ml}$ であった。本薬はOFLXより4倍, TFLXより2倍強い抗菌力を示した。

*K. pneumoniae*に対する本薬の抗菌力は強力で, 30株全株が本薬 $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止され, MIC₉₀は $\leq 0.10\mu\text{g/ml}$ であった。検討薬剤中本薬が最も強い抗菌力を示した。

E. cloacae 30株に対する本薬のMICは $0.10\mu\text{g/ml}$ 以下に23株(76.7%)が分布し, MIC_{50,90}は ≤ 0.10 , $1.56\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀で比較すると, 本薬の抗菌力はOFLXより4倍, TFLXより2倍強かった。

S. marcescens 30株の本薬への感受性はやや幅広い分布となり, MIC_{50,80,90}はそれぞれ0.78, 25, $25\mu\text{g/ml}$ であったが, 対照の2剤より優れていた。OFLX, TFLXにはMICが $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がそれぞれ12株(40%), 13株(43.3%)ずつ存在した。

P. mirabilis 30株中25株(83.3%)は本薬 $0.20\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された。本薬のMIC₅₀は $\leq 0.10\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀が $1.56\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₈₀で比較する

と, 検討薬剤中本薬が最も優れていたが, MIC₉₀ではTFLXが最も強い抗菌力を示した。

*P. vulgaris*は本薬0.20 μ g/ml以下の濃度で全株の発育が阻止された。OFLX, TFLXも優れた抗菌力を示したが, 本薬よりはわずかに劣った。

P. aeruginosa 30株に対する本薬のMICのピーク値およ

びMIC₅₀は0.78 μ g/ml, MIC_{80,90}は12.5, 50 μ g/mlであった。本薬はOFLXより4倍強く, TFLXと同等以上の抗菌力を示した。

2. 体内動態

対象とした5例の年齢, 性別, 体重, 原疾患, クレアチニン・クリアランスをTable 2に示した。症例1~3は

Table 1. Antibacterial activity of pazufloxacin and reference compounds against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Compounds	MIC* (μ g/ml)			
		Range	50%	80%	90%
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (30) (MRSA)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 12.5$	0.20	6.25	12.5
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	0.39	12.5	50
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim > 100$	≤ 0.10	100	> 100
Coagulase-negative staphylococci (30) (CNS)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	6.25	12.5	12.5
	ofloxacin	0.20 \sim 100	12.5	50	50
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim > 100$	3.13	> 100	> 100
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	pazufloxacin	1.56 \sim 50	3.13	12.5	25
	ofloxacin	1.56 \sim 100	1.56	12.5	25
	tosufloxacin	0.20 \sim > 100	0.20	3.13	100
<i>Escherichia coli</i> (30)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.20$	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.20$	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	≤ 0.10	0.78	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	0.39	3.13	6.25
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim > 100$	0.20	1.56	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.20$	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 12.5$	≤ 0.10	0.39	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 25$	≤ 0.10	1.56	6.25
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	≤ 0.10	0.39	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (30)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	0.78	25	25
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim > 100$	3.13	> 100	> 100
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim > 100$	1.56	> 100	> 100
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 3.13$	≤ 0.10	≤ 0.10	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 12.5$	≤ 0.10	0.39	1.56
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 6.25$	≤ 0.10	0.20	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	pazufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.20$	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	pazufloxacin	0.20 \sim > 100	0.78	12.5	50
	ofloxacin	0.78 \sim > 100	3.13	50	100
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim > 100$	0.78	> 100	> 100

* MICs were determined with serial twofold dilutions of agents in Mueller-Hinton agar. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10⁶ CFU/ml and incubated for twenty hours at 37°C.

Table 2. Characteristics of patients whose serum, cerebrospinal fluid and urinary levels of pazufloxacin were measured

No.	Sex	Age (yr.)	B.W. (kg)	Ccr (ml/min)	Disease
1	M	59	52	87.7	prostatic cancer
2	F	61	56	118.3	bladder tumor
3	F	49	51	75.4	bladder tumor
4	M	76	52	33.5	bladder tumor
5	M	75	54	37.9	prostatic cancer, bladder tumor

腎機能正常もしくは軽度低下例, 症例4, 5は腎機能中等度低下例である。

Fig. 1に血清中濃度を示した。症例2, 3においては内服1時間後に最高値を示し(それぞれ3.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 4.99 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 経時的に低下した。中等度腎機能低下の症例4, 5では内服3時間後に最高値を示し, 3.31 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 4.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。症例1は腎機能正常例であったが, 3時間後が最高値となり, 1.93 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。5例の平均最高血清中濃度(Cmax)は3.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

本薬300mg内服3時間後の血清中濃度, 髄液中濃度, 髄液/血清中濃度比, 尿中濃度をFig. 2に示した。髄液

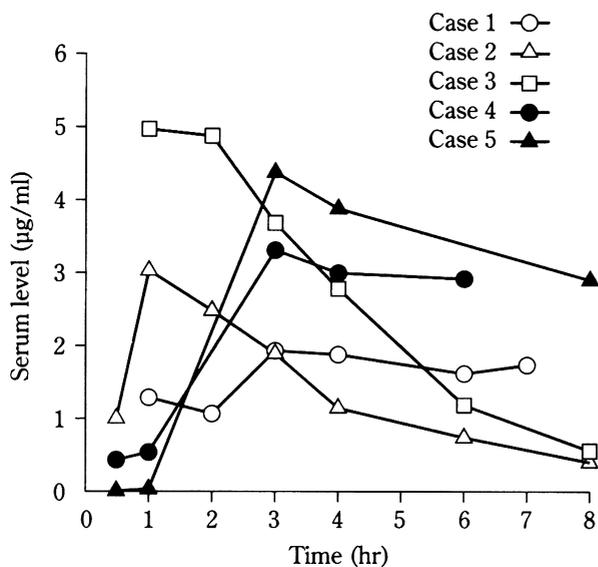
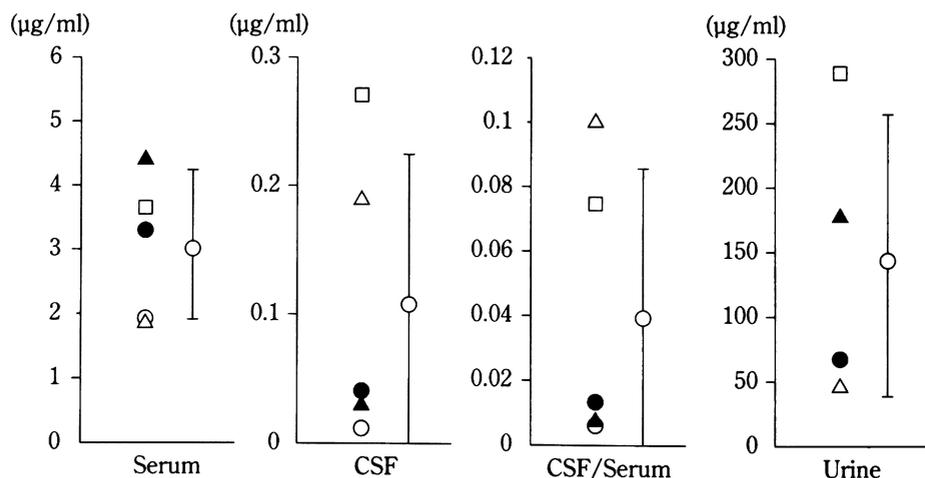


Fig. 1. Serum level of pazufloxacin after a single dose (300 mg).



Case 1:○, 2:△, 3:□, 4:●, 5:▲ (n=5, mean±SD)

Fig. 2. Serum, cerebrospinal fluid (CSF) and urinary levels of pazufloxacin and CSF/serum ratio 3 hours after a single dose (300 mg).

中濃度は症例3が最も高値を示し, 0.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。5例の3時間後の平均髄液中濃度は0.11 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 髄液/血清中濃度比の平均は0.04であった。尿中濃度は症例1を除く4例において検討したが, 3時間後のスポット尿中の濃度は45.66~286.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均143.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$)であった。

3. 臨床的検討

単純性膀胱炎の3例をTable 3に示した。主治医判定では著効1例, 有効2例であった。症例2は排尿痛がみられず, 症例3は排尿痛がなく, 投与前の菌数不足であったため, UTI薬効評価基準には合致しなかったが, 症例1はUTI薬効評価基準でも有効と判定された。

Table 4に複雑性尿路感染症の15例の概要を示した。投与前の細菌尿が陰性であったため判定不能とされた症例15を除き, 主治医判定では著効8例, 有効2例, やや有効1例, 無効3例で, 有効以上が71.4%であった。7日間投与した例も2例含まれているが, これら14例をUTI薬効評価基準に従って判定すると(Table 5), 膿尿に対する効果は正常化9例(64.3%), 改善1例(7.1%), 不変4例(28.6%), 細菌尿に対する効果は消失9例(64.3%), 菌交代3例(21.4%), 不変2例(14.3%)であった。総合臨床効果は著効7例(50.0%), 有効3例(21.4%), 無効4例(28.6%)で, 総合有効率71.4%であった。用法・用量別では, 1回100mg, 1日3回投与の5例は全例著効, 1回200mg, 1日2回投与の2例では著効1例, 無効1例, 1回200mg, 1日3回投与の7例では著効1例, 有効3例, 無効3例であった。疾患病態群別には(Table 6), 単数菌感染の6例では著効5例, 有効1例, 複数菌感染の8例では著効2例, 有効2例, 無効4例であった。カテーテル留置の

有無で分けると、カテーテル留置症例2例では、有効1例、無効1例、カテーテル非留置症例12例では著効7例、有効2例、無効3例であった。次に、細菌学的効果をTable 7に示した。14例の複雑性尿路感染症患者から本薬投与前に22株が分離されたが、このうち20株(90.9%)は本薬投与によって消失した。存続した菌株は*P. aeruginosa* 2株であった。Table 8に本薬投与後の出現菌を示した。*Staphylococcus epidermidis* 2株, *Enterococcus faecium* 1株, *S. marcescens* 1株, *Pseudomonas* sp. 1株の計5株が4例から投与後新たに分離された。投与前に分離された菌株に対する本薬のMICと細菌学的効果の相関をまとめてTable 9に示した。存続した*P. aeruginosa* 2株に対する本薬のMICは1.56 μ g/mlおよび100 μ g/mlであった。

最後に、前立腺炎の1例をTable 10に示した。本薬投与前に前立腺マッサージ後尿(VB3)から*S. epidermidis*が分離されたが、本薬1回100mg, 1日3回, 14日間投与で除菌され、VB3中のWBC改善, 排尿痛の消失が得られ、主治医判定・UTI薬効評価基準共に有効と判定された。

今回、体内動態を検討した5例および臨床的検討を行った19例において自他覚的副作用は認めなかった。本薬投与後の臨床検査値異常は3例において3件みられたが、それらは尿蛋白の出現(一→2+), 尿中NAGの上昇(4.2→7.5U/l), 好酸球の増加(7→13%)であった(Table 11)。

Ⅲ. 考 察

1960年代後半から70年代前半に開発されたnalidixic acid (NA), piromidic acid (PA), pipemidic acid (PPA), miloxacin (MLX), cinoxacin (CINX)などのいわゆるオールドキノロン薬はグラム陰性桿菌を中心とした狭い抗菌スペクトルしか有していなかったが、キノリン環の6位にフッ素, 7位にピペラジン環を導入し、ブドウ球菌, 連鎖球菌などのグラム陽性球菌から緑膿菌などのグラム陰性桿菌にまで抗菌スペクトルを拡大したnorfloxacin

(NFLX)が1978年に発表され、ニューキノロン薬時代の幕開けとなった。その後、enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX)が市販され⁸⁾, さらにfleroxacin (FLRX)⁹⁾, sparfloxacin (SPFX)¹⁰⁾, levofloxacin (LVFX)¹¹⁾も最近発売された。抗菌化学療法において、一般に経口薬は軽症感染症に対して用いられるが、これらのNQはいずれも強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有し、従来は入院治療を必要としたより重症の感染症に対しても外来治療の適応範囲を拡大した。

本薬も強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有している。我々が検討した11菌種の臨床分離株に対する本薬の抗菌力の成績を、対照薬とした2つのNQ (OFLX, TFLX)とMIC₉₀で比較すると、MRSA, CNS, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*の8菌種に対して他の2剤より強い抗菌力を示した。*E. faecalis*にはOFLXと同等で、TFLXより4倍強く、*E. coli*にはTFLXと同等で、OFLXより2倍強かった。*P. mirabilis*にはOFLXと同等であったが、TFLXが本薬より4倍強かった。

体内動態の検討では本薬300mg内服後の血清中濃度の推移, 3時間後の髄液中濃度, 尿中濃度を検討した。検討した5例におけるCmaxは3.54 μ g/mlであった。症例によって多少のばらつきが見られたが、腎機能低下例では正常例に比べ、血清中濃度がピークに達する時間(Tmax)の遅延がみられ、下降曲線もよりゆるやかになる傾向が見られた。3時間後の平均髄液中濃度は0.11 μ g/ml, 髄液/血清中濃度比の平均は0.04であった。当科で検討した他のNQの髄液移行の成績¹²⁻¹⁶⁾と比較すると、本薬は髄液移行が少ない部類に属している。4例で検討した3時間後のスポット尿中濃度は45.66~286.20 μ g/mlで、平均143.56 μ g/mlであった。

臨床第I相試験における体内動態の成績では、本薬

Table 3. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with pazufloxacin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects & Remarks
				dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.	
1	50	F	AUC	100 × 2	P.O.	3	+	+	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁴	1.56	moderate	good	—
							—	—	<i>S. agalactiae</i>	10 ²	1.56			
2	68	F	AUC	100 × 3	P.O.	7	—	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	/	excellent	—
							—	—	<i>Corynebacterium</i> sp.	10 ³	>100			
3	64	F	AUC	100 × 1	P.O.	3	—	#	<i>E. coli</i>	<10 ³	≤0.025	/	good	—
							—	—	—	0	—			

AUC: acute uncomplicated cystitis * before treatment after treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr. : doctor's evaluation

Table 4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with pazufloxacin

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects & Remarks
			Underlying disease			dose (mg × /day)	route	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	57	M	CCP	-	G-3	200 × 2	P.O.	5	+	++	GNF-GNR	10 ⁷	25	excellent	excellent	-
			hydronephrosis								-	0				
2	80	M	CCC	-	G-6	100 × 3	P.O.	5	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	-
			BPH neurogenic bladder								-	0				
3	72	F	CCC	-	G-4	200 × 3	P.O.	5	-	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	moderate	excellent	-
			neurogenic bladder								-	0				
4	47	M	CCC	-	G-6	200 × 3	P.O.	5	-	+	<i>E. avium</i>	10 ⁷	6.25	poor	good	urinary protein ↑ (- → +)
			neurogenic bladder vesical stone								-	10 ⁴	100			
5	77	M	CCC	-	G-4	100 × 3	P.O.	5	++	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
			BPH								-	0				
6	23	M	CCC	+	G-5	200 × 3	P.O.	5	-	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	6.25	poor	poor	-
			neurogenic bladder cystostomized state								(cystostomy)	-	±			
7	59	M	CCC	+	G-5	200 × 3	P.O.	5	+	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁵	25	moderate	good	-
			prostatic cancer								(urethra)	-	+			
8	50	M	CCC	-	G-4	200 × 3	P.O.	5	-	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25	excellent	excellent	-
			neurogenic bladder								-	0				
9	59	F	CCC	-	G-4	100 × 3	P.O.	5	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	urinary NAG↑ (4.2 → 7.5)
			neurogenic bladder								-	0				
10	53	F	CCC	-	G-6	100 × 3	P.O.	7	++	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	-
			neurogenic bladder								-	0				
11	74	M	CCP	-	G-6	200 × 2	P.O.	5	-	±	CNS	10 ⁷	3.13	poor	poor	-
			prostatic cancer colon conduit								-	50				
12	61	M	CCP	-	G-6	200 × 3	P.O.	7	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	moderate	fair	eosinophilia (7 → 13%)
			bil. hydronephrosis ileal conduit								-	1.56				
13	61	F	CCC	-	G-4	100 × 3	P.O.	5	++	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	≤0.025	excellent	excellent	-
			neurogenic bladder								-	0				
14	70	M	CCC	-	G-6	200 × 3	P.O.	5	+	++	CNS	10 ⁴	6.25	poor	poor	-
			bladder tumor								-	100				
15	67	M	CCC	-	/	200 × 3	P.O.	5	+	+	-	0	/	unknown	-	
			bladder tumor								-	0				

CCC: chronic complicated cystitis

CCP: chronic complicated pyelonephritis

BPH: benign prostatic hypertrophy

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

g-D *Streptococcus*: group-D *Streptococcus*

CNS: coagulase-negative staphylococci

* before treatment

after treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

200mgを空腹時に内服した場合の薬動学的パラメーターはCmax: 2.98 μ g/ml, T_{1/2}:2.28hr, 24時間後までの累積尿中排泄率は85.5%と報告されている³⁾。OFLXと比較した成績では, 血清中濃度の半減期は本薬の方が短い, ピーク値は本薬の方が高く, 尿中排泄も本薬の方

が良好であった³⁾。他のNQと比較した場合, 本薬の体内動態の特徴は, 血清中濃度のT_{1/2}は短い, Cmaxは高く, AUCは中等度であり, 尿中排泄率は高い部類である¹⁷⁾。

今回我々が行った抗菌力と体内動態の検討成績からも, 本薬は優れた抗菌力と高い尿中排泄率を示しており,

Table 5. Overall clinical efficacy of pazufloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		7	1	1	9 (64.3%)
Decreased					
Replaced		1		2	3 (21.4%)
Unchanged		1		1	2 (14.3%)
Efficacy on pyuria		9 (64.3%)	1 (7.1%)	4 (28.6%)	patient total 14
	Excellent		7 (50.0%)		overall effectiveness rate 10/14 (71.4%)
	Moderate		3 (21.4%)		
	Poor (including failure)		4 (28.6%)		

Table 6. Overall clinical efficacy of pazufloxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	group 1 (catheter indwelt)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	1 (7.1%)	1			1/1
	group 4 (lower UTI)	5 (35.7%)	4	1		5/5
	sub total	6 (42.9%)	5	1		6/6
Polymicrobial infection	group 5 (catheter indwelt)	2 (14.3%)		1	1	1/2
	group 6 (no catheter indwelt)	6 (42.9%)	2	1	3	3/6
	sub total	8 (57.1%)	2	2	4	4/8
Total		14 (100%)	7	3	4	10/14 (71.4%)

Table 7. Bacteriological response to pazufloxacin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
CNS	2	2	
<i>E. avium</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	4	4	
Group-D <i>Streptococcus</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	4	4	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	2
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
GNF-GNR	1	1	
Total	22	20 (90.9%)	2

CNS: coagulase-negative staphylococci
GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

* regardless of bacterial count

尿路感染症に対して高い有用性が期待される薬剤と考えられる。また、本薬は他のNQと比べて髄液移行は低い部類に属しており、NQの副作用として問題になる中枢神経系副作用の発現頻度も低いと予想される。NQの中枢神経系副作用の中でも、特に問題である非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用時のキノロン薬の痙攣誘発作用の

原因として、中枢神経系におけるGABA(γ -アミノ酪酸)受容体結合阻害作用が近年注目されている¹⁸⁾が、本薬のGABA受容体結合阻害作用は弱く、マウスにおける非ステロイド系消炎鎮痛剤併用時の痙攣誘発実験でも痙攣発現例は見られなかったと報告されている³⁾。

臨床的検討では19例の尿路・性器感染症患者に本薬

Table 8. Strains* appearing after pazufloxacin treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>E. faecium</i>	1
<i>S. marcescens</i>	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1
Total	5
Number of patients in whom strains appeared	
Total number of patients evaluated	
4/14 (28.6%)	

* regardless of bacterial count

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

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. epidermidis</i>								1/1								1/1
CNS								1/1	1/1							2/2
<i>E. avium</i>									1/1							1/1
<i>E. faecalis</i>							1/1		1/1			1/1	1/1			4/4
Group-D <i>Streptococcus</i>								1/1								1/1
<i>E. coli</i>	2/2	2/2														4/4
<i>K. pneumoniae</i>	2/2	2/2														4/4
<i>S. marcescens</i>									1/1							1/1
<i>P. aeruginosa</i>							0/1						0/1			0/2
<i>A. calcoaceticus</i>												1/1				1/1
GNF-GNR												1/1				1/1
Total	4/4	4/4						1/2	3/3	4/4		2/2	1/1	1/2		20/22 (90.9%)

Number of strains eradicated/Number of strains isolated CNS: coagulase-negative staphylococci
GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

Table 10. Clinical summary of chronic prostatitis patient treated with pazufloxacin

Case no.	Age	Treatment		Fever*	Pain on micturition*	WBC*				Bacteria*				Evaluation**		Side effects	Remarks			
		dose (mg \times /day)	duration (days)			VB1	VB2	EPS	VB3	VB1	VB2	EPS	VB3	species	count (CFU/ml)			MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	Dr.
1	18	100 \times 3	14	-	+	-	-	-	++	-	-	-	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.39	moderate	good	-	-
				-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-

* before treatment
after treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr. : doctor's evaluation

Table 11. Changes in laboratory test results

Item	Total number of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged
		definite	probable	possible	subtotal	probably not	definitely not	subtotal	
Urinary protein	19			1	3 (15.8%)			0	16 (84.2%)
Urinary NAG				1					
Eosinophilia		1							
No. of patients with aggravated laboratory test results		3			0				

を投与して、有効性と安全性を検討した。単純性膀胱炎の3例は主治医判定では著効1例、有効2例、UTI薬効評価基準に合致した1例は有効であった。判定不能の1例を除いた14例の複雑性尿路感染症患者では、主治医判定による有効率、UTI薬効評価基準による総合有効率ともに71.4%、菌消失率90.9%と良好な成績であった。除菌されなかったのは*P. aeruginosa*の2株であった。前立腺炎の1例では自覚所見の改善が得られ、主治医判定・UTI薬効評価基準判定ともに有効であった。全国20施設およびその関連施設における泌尿器科領域の臨床試験の成績では、主治医判定での有効率は単純性腎盂腎炎11例で100%、単純性膀胱炎52例で98.1%、複雑性腎盂腎炎50例で90.0%、複雑性膀胱炎201例で83.1%、前立腺炎12例で100%、精巣上体炎6例で83.3%であった。UTI薬効評価基準による総合有効率は単純性腎盂腎炎5例で100%、単純性膀胱炎30例で100%、複雑性腎盂腎炎47例で87.2%、複雑性膀胱炎195例で81.0%、前立腺炎12例で100%であり、複雑性尿路感染症例での菌消失率は89.5%と報告されており³⁾、臨床の場においても尿路・性器感染症に対する有効性が期待される成績である。

今回の体内動態の検討および臨床的検討で本薬を投与した24例において自覚的副作用は認めなかった。臨床的検討を行った19例での投与後の臨床検査では好酸球増多、尿蛋白の増加、尿中NAGの上昇を1例ずつに認めた。全国の各科領域臨床試験における安全性の検討成績をみると、副作用発現率は1597例中42例(2.6%)で、消化器症状25例(1.6%)、中枢神経症状9例(0.6%)、アレルギー症状6例(0.4%)などであり³⁾、重篤な副作用は報告されていない。他のNQの治験段階の成績と比較しても、副作用発現率は低く、中枢神経系の副作用発現率も低いと言える。臨床検査値の異常変動は1302例中74例(5.7%)で見られたが、GOT、GPTの上昇や好酸球増多などが多くを占めており³⁾、本薬は安全性の高い薬剤と考えられる。しかし、我々の今回の検討において、腎機能低下例では本薬の血中消失速度が遅くなる成績が得ら

れたことから、高齢者や腎機能低下例において本薬を使用する場合には、他のNQについても同様であるが、投与量を減らすなど、副作用に対する注意を払う必要があると考えられる。

文 献

- 1) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293 ~ 2303, 1992
- 2) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384 ~ 392, 1993
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)追補. *Chemotherapy* 39: 894 ~ 932, 1991
- 7) 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
- 8) 大井好忠: 新しいUTI抗菌・抗生剤開発の動向. *日本臨床* 44: 40 ~ 46, 1986
- 9) 川原和也, 他(3施設): 尿路感染症におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 38(S-2): 546 ~ 554, 1990
- 10) 川原元司, 川原和也, 後藤俊弘, 牧之瀬信一, 水間良裕, 小濱康彦, 山内大司, 坂本日朗, 大井好忠: 尿路感染症におけるsparfloxacinの基礎

- 的・臨床的検討。Chemotherapy 39(S-4): 545～554, 1991
- 11) 河田幸道, 他(21施設および関連施設): 尿路・性器感染症に対する Levofloxacin の有用性の検討。Chemotherapy 40(S-3): 249～269, 1992
 - 12) 川原和也: ニューキノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究。Chemotherapy 38: 461～476, 1990
 - 13) 川原和也, 川原元司, 後藤俊弘, 大井好忠: Sparfloxacin のヒト髄液中移行について—他ニュー・キノロン 5 剤との比較において—。Chemotherapy 39(S-4): 149～157, 1991
 - 14) 大井好忠, 後藤俊弘, 川原和也, 川原元司, 川畠尚志, 永山一浩: Fluoroquinolone 薬のヒト髄液中移行の検討, 第3報 Levofloxacin (DR-3355) について。Chemotherapy 40: 469～473, 1992
 - 15) 山内大司, 他(11施設): 尿路感染症における Tosufloxacin の臨床的検討と髄液移行。西日泌尿 54: 2024～2029, 1992
 - 16) 後藤俊弘, 他(6施設): 尿路感染症における temafloxacin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41(S-5): 571～577, 1993
 - 17) 嶋田甚五郎: 臨床に際して知っておくべき事柄。キノロン系薬剤の使い方, 改訂版(嶋田甚五郎編), p. 17～36, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993
 - 18) 堀 誠治, 嶋田甚五郎: キノロン薬の安全性—その基礎と臨床—。キノロン系薬剤の使い方, 改訂版(嶋田甚五郎編), p. 37～55, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993

Antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy of pazufloxacin in urogenital infections

Toshihiro Kitagawa, Shinichi Eta, Shinichi Makinose, Morio Nishida, Yasuhiko Nakame, Kazuya Kawahara, Motoshi Kawahara, Toshihiro Goto and Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Director: Prof. Y. Ohi)

8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890, Japan

Kenryu Nishiyama, Naoki Harada and Shinji Matsushita

Division of Urology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital

(Chief: K. Nishiyama)

We evaluated the *in vitro* antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy of pazufloxacin (PZFX), a new oral fluoroquinolone, and the following results were obtained.

1) *In vitro* antimicrobial activity of PZFX

The antimicrobial activity of PZFX against 330 strains isolated from patients with urinary tract infection (UTI) was measured by the agar dilution method at an inoculum size of 10^6 cfu/ml and compared with those of ofloxacin (OFLX) and tosufloxacin (TFLX). MICs ($\mu\text{g/ml}$) for 90% of tested strains (MIC_{90}) of PZFX against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), coagulase-negative staphylococci (CNS), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa* were 12.5, 12.5, 25, ≤ 0.10 , 1.56, ≤ 0.10 , 1.56, 25, 1.56, ≤ 0.10 and 50, respectively. PZFX was the most active against MRSA, CNS, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*. Against *E. faecalis* PZFX was fourfold more active than TFLX, and against *E. coli* PZFX was twice as active as OFLX. The antimicrobial activity of PZFX against *P. mirabilis* was comparable to that of OFLX, but inferior to that of TFLX.

2) Pharmacokinetics of PZFX

Serum levels and penetration of PZFX into human cerebrospinal fluid (CSF) were examined in 5 cases. Serum and CSF were collected 3 hours after oral administration of PZFX at a dose of 300 mg. The concentration of PZFX was measured by HPLC. The mean CSF level was $0.11 \mu\text{g/ml}$, and mean ratio of CSF level to serum level was 0.04. These results displayed penetration of PZFX into CSF was relatively small.

3) Clinical efficacy of PZFX in UTIs

3 patients with uncomplicated cystitis, 15 patients with complicated UTI and 1 patient with prostatitis were treated with this drug. The efficacy of PZFX evaluated by chief doctor was as follows; excellent in 1 and good in 2 patients with uncomplicated cystitis; excellent in 8, good in 2, fair in 1, poor in 3 patients with complicated UTI and good in 1 patient with prostatitis. The efficacy rate in 14 cases of complicated UTI according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee was 71.4%.

4) Adverse reactions and laboratory findings

No adverse reaction was observed in any case. In laboratory findings, eosinophilia, increased urinary protein and elevated urinary NAG level were noted in one case each.