

Pazufloxacin の尿中抗菌力に関する研究

—健康成人男子での ofloxacin との比較—

宮崎 茂典¹⁾・松井 隆¹⁾・荒川 創¹⁾・守殿 貞夫¹⁾・前田 幸正²⁾・水山 和之²⁾¹⁾ 神戸大学医学部泌尿器科教室*²⁾ (財) 同和病院内科

(平成 7 年 8 月 28 日受付・平成 7 年 11 月 27 日受理)

Pazufloxacin (PZFX) および ofloxacin (OFLX) を健康成人男子 6 名に 1 回 200mg 単回経口投与する cross over 試験を実施し、得られた尿検体の *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力を比較検討した。最高平均尿中薬剤濃度は、PZFX 投与群で 763 $\mu\text{g/ml}$ (投与後 0~2 時間), OFLX 投与群で 281 $\mu\text{g/ml}$ (投与後 2~4 時間) であった。各菌株に対する尿中抗菌力は、PZFX 投与群が、4 時間後までの検体で OFLX 投与群より優れていた。特にキノロン中等度耐性の *S. aureus*, *E. coli* および *P. aeruginosa* に対する尿中抗菌力は、OFLX 投与群が原尿でも認められない場合があったのに対して、PZFX 投与群では 4 時間後までの検体はすべて 4 倍以上希釈しても抗菌活性が認められた。このような結果は PZFX が OFLX より優れた抗菌力と初期の高い尿中薬剤濃度を反映したものと思われた。尿中での最小発育阻止濃度 (MIC) と cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB) での MIC と比較したところ、PZFX および OFLX は尿中で抗菌力が低下することが認められた。PZFX は尿中での抗菌力の低下は認められても 2 管程度であったが、OFLX は 5 管以上の低下が認められる場合があり、*E. coli* では特に顕著な抗菌力の低下が認められた。

Key words: pazufloxacin, 尿中抗菌力, 体内動態

Pazufloxacin (PZFX) は、富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字で共同開発されたニューキノロン系合成抗菌薬である。本薬はグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、殺菌的に作用する。また消化管からの吸収は良好で、吸収された薬剤は速やかに未変化体として尿中より排泄される¹⁾。

今回、著者らは PZFX および ofloxacin (OFLX) を健康成人男子に 1 回 200 mg 単回経口投与する cross over 試験を実施し、得られた尿検体中の抗菌力をキノロン感受性および中等度耐性菌を用いて、比較検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 被験者

同和病院内科に入院し、本試験への参加の同意が得られた健康成人男子 6 名 (平均 24.2 歳) を被験者とした。

2. 尿検体の採取

被験者を、3 名ずつの 2 群に分け、PZFX 200 mg もしくは OFLX 200 mg を 1 週間の間隔をおいて cross over 法で、食前に単回経口投与した。投与直前および投与後 0~2, 2~4, 4~6 および 6~8 時間の尿を採取した。検体は pH 測定後、凍結保存した。これとは別に、尿中抗菌力測定のための希釈用尿として、各被験者の

投与前の尿を採取し、無菌濾過後 4℃ にて保存した。

3. 尿中薬剤濃度の測定

尿検体中の PZFX および OFLX 濃度は、HPLC 法²⁾により富山化学工業株式会社総合研究所で測定した。

4. 使用菌株

富山化学工業株式会社総合研究所で保存している臨床分離の *Staphylococcus aureus* F-2394, *S. aureus* F-2353, *Enterococcus faecalis* D-1072, *Escherichia coli* TK-779, *E. coli* TK-782, *Pseudomonas aeruginosa* S-1299 および *P. aeruginosa* S-1529 を用いた。各菌株の最小発育阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会の微量液体希釈法³⁾ に準じて富山化学工業株式会社総合研究所で測定した。各菌株の cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB, Difco) なかでの MIC は、Table 1 に示すごとくであった。

なお使用菌株は、すべての希釈用尿中で発育することを確認した。

5. 尿中抗菌力の測定

使用菌株に対する PZFX および OFLX の尿中抗菌力は、日本化学療法学会の微量液体希釈法³⁾ に準じて富山化学工業株式会社総合研究所で測定した。

すなわち、PZFX もしくは OFLX を経口投与した被

Table 1. Antibacterial activities of pazufloxacin and ofloxacin against 7 test strains

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	pazufloxacin	ofloxacin
<i>S. aureus</i> F-2394	0.39	1.56
<i>S. aureus</i> F-2353	25	100
<i>E. faecalis</i> D-1072	3.13	3.13
<i>E. coli</i> TK-779	0.0125	0.05
<i>E. coli</i> TK-782	1.56	6.25
<i>P. aeruginosa</i> S-1299	0.39	3.13
<i>P. aeruginosa</i> S-1529	6.25	50

Medium: Cation-adjusted Mueller-Hinton broth (Difco)

Inoculum size: 10^4 cfu/well

験者 6 名から採取した尿検体を各々の被験者の希釈用尿で 2 倍希釈系列を作成し、使用菌株を $1.0\sim 6.3 \times 10^4$ cfu/well となるように接種した。37℃ 一夜培養後、肉眼的に菌の発育を認めない最大希釈倍率を尿中抗菌価とした。

II. 結 果

1. 尿検体の pH および尿中薬剤濃度

各尿検体の時間毎の平均 pH (Fig. 1) は 5.8 から 6.6 の範囲で変動し、PZFX 投与群および OFLX 投与群ともに同様の推移を示した。

最高平均尿中薬剤濃度 (Fig. 1) は、PZFX 投与群で $763 \mu\text{g/ml}$ (投与後 0~2 時間)、OFLX 投与群で $281 \mu\text{g/ml}$ (投与後 2~4 時間) と、PZFX 投与群の尿中薬剤濃度が、OFLX 投与群のそれより約 2.7 倍高かったが、4~6 時間においては OFLX 投与群と同値を示した。

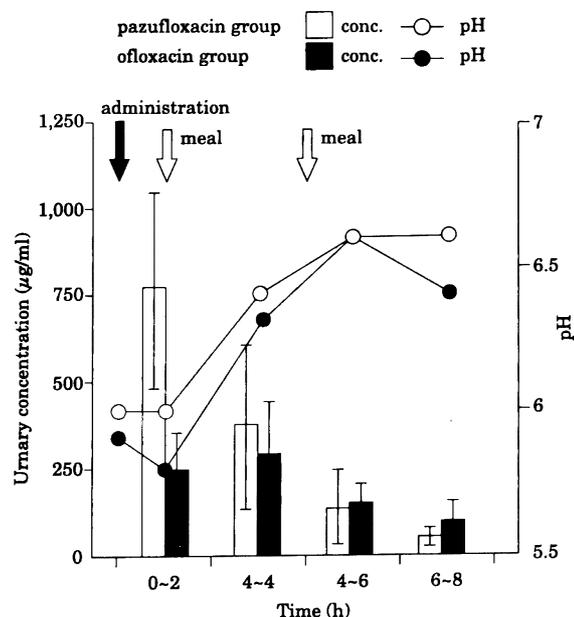


Fig. 1. Urinary concentrations of pazufloxacin and ofloxacin and urine pH of healthy male volunteers (mean value of $n = 6$).

2. 尿中抗菌価

S. aureus F-2394 に対する尿中抗菌価 (Fig. 2) は、いずれのボランティアにおいても PZFX 投与群が OFLX 投与群よりも優れており、0~2 時間尿では 2~5 管、6~8 時間尿では 1~4 管の開きが認められた。PZFX 投与群は、尿中薬剤濃度がもっとも低くなる 6~8 時間尿でも 2^4 以上であった。

キノロン中等度耐性の *S. aureus* F-2353 に対する尿中抗菌価 (Fig. 3) は、投与後 4 時間までの尿ではいずれのボランティアにおいても PZFX 投与群が優れており、OFLX 投与群では原尿でも抗菌活性を認めない場合があったのに対し、PZFX 投与群では $2^2\sim 2^6$ であった。ボランティア No. 5 では 6~8 時間尿で、No. 6 では 4~6、6~8 時間尿で PZFX 投与群の抗菌活性が認められなくなったが、No. 1~No. 4 のボランティアでは投与後 4 時間以降の尿においても PZFX 投与群が

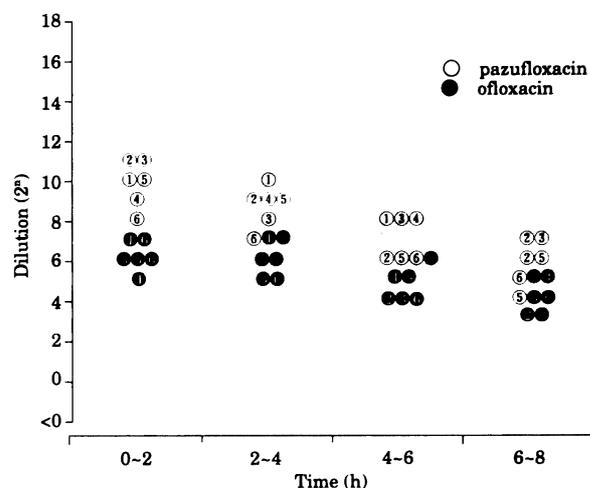


Fig. 2. Antibacterial activities of pazufloxacin and ofloxacin excreted in urine of healthy male volunteers (No. 1~6) against *Staphylococcus aureus* F-2394.

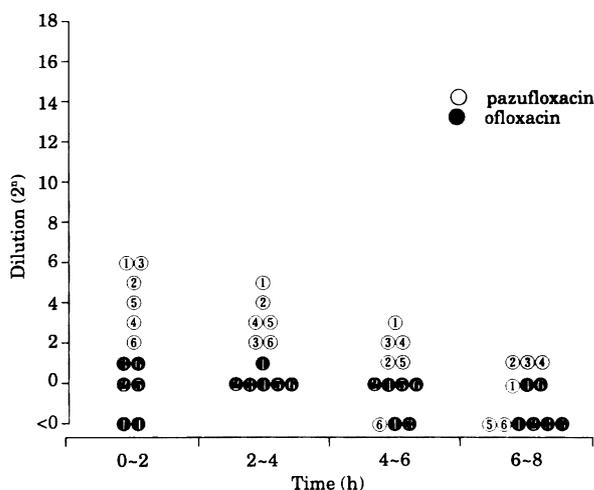


Fig. 3. Antibacterial activities of pazufloxacin and ofloxacin excreted in urine of healthy male volunteers (No. 1~6) against *Staphylococcus aureus* F-2353.

OFLX 投与群より優れていた。

E. faecalis D-1072 に対する PZFX 投与群の投与後 4 時間までの尿における尿中抗菌価 (Fig. 4) は $2^1 \sim 2^2$ で OFLX 投与群と同等以上であった。4 時間以降の尿では OFLX 投与群が高くなる場合もあったが、PZFX 投与群はいずれも 2^0 (原尿) 以上であった。

E. coli TK-779 に対する尿中抗菌価 (Fig. 5) は、いずれのボランティアにおいても PZFX 投与群が OFLX 投与群よりも優れており、0~2 時間尿では 4~8 管、6~8 時間尿では 1~6 管の開きが認められた。PZFX 投与群は、尿中薬剤濃度がもっとも低くなる 6~8 時間尿でも 2^0 以上であった。

キノロン中等度耐性の *E. coli* TK-782 に対する尿中抗菌価 (Fig. 6) は、ボランティア No. 3 の 6~8 時間尿で PZFX 投与群と OFLX 投与群が同値であった以外は、いずれも PZFX 投与群が優れていた。OFLX 投与

群は原尿でも抗菌活性を認めない場合があったのに対し、PZFX 投与群は 2^1 以上であった。

P. aeruginosa S-1299 に対する尿中抗菌価 (Fig. 7) は、いずれのボランティアにおいても PZFX 投与群が OFLX 投与群よりも優れており、0~2 時間尿では 4~7 管、6~8 時間尿では 1~4 管の開きが認められた。PZFX 投与群は、尿中薬剤濃度がもっとも低くなる 6~8 時間尿でも 2^1 以上であった。

キノロン中等度耐性の *P. aeruginosa* S-1529 に対する尿中抗菌価 (Fig. 8) は、投与後 6 時間までの尿ではいずれのボランティアでも PZFX 投与群が優れており、OFLX 投与群では原尿でも抗菌活性を認めない場合があったのに対し、PZFX では $2^1 \sim 2^2$ であった。6~8 時間尿ではボランティア No. 6 で、PZFX 投与群の抗菌活性が認められなくなったが、その他のボランティアでは 2^0 (原尿) もしくは 2^1 の値を示し、OFLX 投与群と同

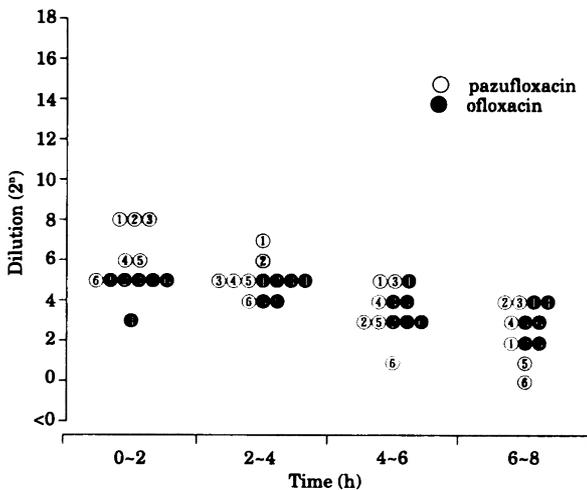


Fig. 4. Antibacterial activities of pazufloxacin and ofloxacin excreted in urine of healthy male volunteers (No. 1~6) against *Enterococcus faecalis* D-1072.

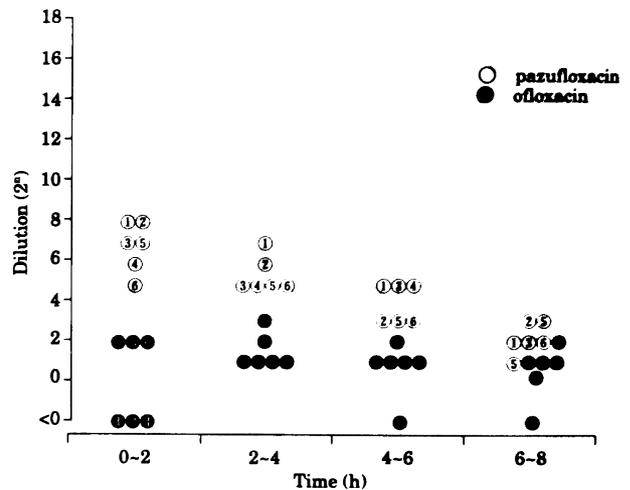


Fig. 6. Antibacterial activities of pazufloxacin and ofloxacin excreted in urine of healthy male volunteers (No. 1~6) against *Escherichia coli* TK-782.

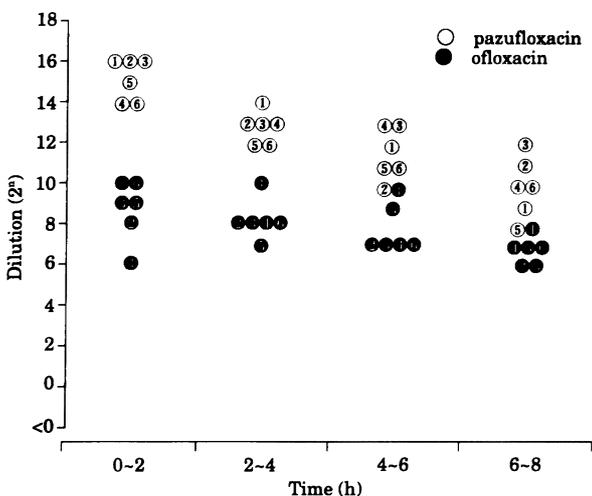


Fig. 5. Antibacterial activities of pazufloxacin and ofloxacin excreted in urine of healthy male volunteers (No. 1~6) against *Escherichia coli* TK-779.

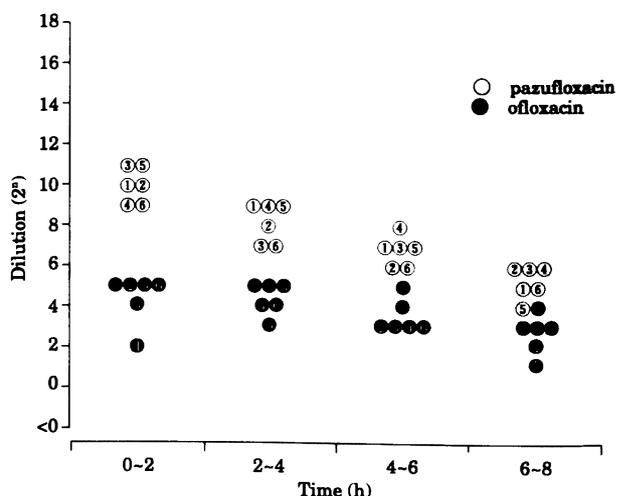


Fig. 7. Antibacterial activities of pazufloxacin and ofloxacin excreted in urine of healthy male volunteers (No. 1~6) against *Pseudomonas aeruginosa* S-1299.

等以上であった。

3. CAMHB 中での MIC と尿中での MIC の比較

大井らの報告⁹⁾と同様に尿中での MIC (尿中濃度/尿中抗菌価) を算出し, CAMHB 中での MIC と比較した (Table 2)。尿中での MIC はボランティア毎に, 各時間の値を平均して求めたが, 尿中抗菌価が $<2^\circ$ となり, 尿中薬剤濃度が CAMHB 中の MIC を下回った場合には除外して算出した値も示した。

PZFX および OFLX の尿中での MIC は CAMHB 中

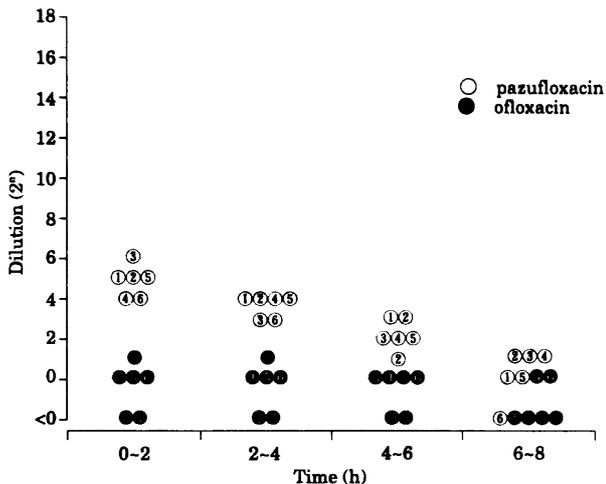


Fig. 8. Antibacterial activities of pazufloxacin and ofloxacin excreted in urine of healthy male volunteers (No. 1~6) against *Pseudomonas aeruginosa* S-1529.

の MIC よりも値が大きくなる場合が多かったが, 個体間でのバラツキが認められ, OFLX では特に顕著であった。PZFX は尿中での MIC が CAMHB 中での MIC の 2 倍以内となる場合が約 3 割認められたが, OFLX はボランティア No. 1 での *S. aureus* F-2394, ボランティア No. 3, No. 5 および No. 6 での *S. aureus* F-2353 に対する場合のみであった。OFLX は尿中での MIC が CAMHB 中での MIC の 2 倍以上となる場合が多く, 特にボランティア No. 4 での *E. coli* TK-779 では 5 管以上の開きが認められた。

III. 考 察

PZFX は, グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して, 幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し¹⁾, 優れた短時間殺菌性を示す²⁾ことが報告されている。PZFX のヒトにおける尿中排泄は速やかで, 尿中薬剤濃度は高く³⁾, キノロン中等度耐性菌による尿路感染症に対しても効果が期待される薬剤である。一方, OFLX はニューキノロン系合成抗菌薬のなかで泌尿器科領域における有効性をもっとも高く, 安全性の面でも十分な評価が得られている。そこで PZFX および OFLX を健康成人男子に単回経口投与し, 排泄された尿中の抗菌力を比較した。

PZFX 投与群の尿中薬剤濃度の推移および蓄積尿中排泄率は, 臨床第 I 相試験⁴⁾における PZFX 200 mg を単回経口投与した場合のそれらとほぼ同じであった。齋藤

Table 2. Antibacterial activities and stabilization of pazufloxacin and ofloxacin in urine

Strains	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$) [*]						
		1	2	3	4	5	6	CAMHB
<i>S. aureus</i> F-2394	pazufloxacin	<u>0.63</u>	<u>0.54</u>	<u>0.38</u>	1.36	1.27	<u>0.78</u>	0.39
	ofloxacin	<u>2.98</u>	4.76	3.89	6.17	3.54	4.31	1.56
<i>S. aureus</i> F-2353	pazufloxacin	<u>20.1</u>	<u>24.9</u>	<u>21.8</u>	76.3	>50.3 (60.1)	>38.6 (>45.5)	25
	ofloxacin	>201	>260 (332)	>123 (184)	>257	>116 (144)	<u>103</u>	100
<i>E. faecalis</i> D-1072	pazufloxacin	<u>5.04</u>	<u>4.33</u>	<u>3.06</u>	16.1	13.9	13.9	3.13
	ofloxacin	<u>8.42</u>	13.0	6.63	17.8	7.08	8.63	3.13
<i>E. coli</i> TK-779	pazufloxacin	0.036	0.030	<u>0.012</u>	0.063	0.071	<u>0.020</u>	0.0125
	ofloxacin	0.32	1.25	0.71	1.84	0.39	0.48	0.05
<i>E. coli</i> TK-782	pazufloxacin	5.04	5.28	5.74	13.5	11.8	5.38	1.56
	ofloxacin	>179	>190	31.3	>148	48.7	51.3	6.25
<i>P. aeruginosa</i> S-1299	pazufloxacin	1.05	0.93	<u>0.68</u>	1.36	0.90	<u>0.66</u>	0.39
	ofloxacin	8.42	13.0	9.75	29.4	10.3	8.63	3.13
<i>P. aeruginosa</i> S-1529	pazufloxacin	28.1	24.9	18.5	43.6	27.8	>14.7 (13.7)	6.25
	ofloxacin	>243	>260 (>332)	>93.3	>257	116	134	50

^{*}mean MIC in urine of healthy male volunteers = $\frac{\text{urinary concentrations of pazufloxacin or ofloxacin}}{\text{minimal bacteriostatic dilution}}$

(): mean MIC (except that minimal bacteriostatic dilution was $<2^\circ$ and urinary concentration was lower than MIC in CAMHB)

—: The difference between MIC in CAMHB and that in urine was within 2 times.

CAMHB: Cation-adjusted Mueller-Hinton broth

No. 1~6: healthy male volunteers

ら⁹⁾は PZFX の体内動態を OFLX と比較検討したところ、PZFX 投与群の最高尿中薬剤濃度は投与後 0~2 時間に得られ、OFLX 投与群の約 2.9 倍であり、本試験とほぼ一致した成績を報告している。なお本試験では尿検体の pH の変動が個体間および時間の経過により認められたが、2 薬剤群ではほぼ同じ変動を示しており、尿中抗菌力の比較に影響はないものと考えられた。

キノロン感受性の *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* に対しては、PZFX 投与群の尿中抗菌価はいずれのポランティアにおいても OFLX 投与群より優れていた。

E. faecalis やキノロン中等度耐性の *E. coli* に対しては、PZFX 投与群の尿中抗菌価は、いずれのポランティアにおいても原尿もしくは希釈尿で抗菌活性が認められたが、OFLX 投与群と同等以下となる場合もあった。OFLX 投与群ではキノロン中等度耐性の *E. coli* に対し、原尿でも抗菌活性が認められない場合があった。

また、キノロン中等度耐性の *S. aureus*, *P. aeruginosa* に対しては、PZFX 投与群のごく一部に原尿で抗菌活性を認めないものがあったが、投与後初期にはいずれのポランティアでも希釈尿での活性が認められた。これに対し、OFLX 投与群では原尿でも多くの検体で抗菌活性を認めなかった。

このような結果は、PZFX が OFLX より強い抗菌力を示し、速やかな排泄により投与後初期に高い尿中濃度が得られることを反映したものと思われる。

ところでキノロン薬では、尿中で抗菌力が低下することが報告されている⁹⁾。今回の検討でも PZFX や OFLX の尿中での MIC は CAMHB 中の MIC よりも値が大きくなり、尿中での抗菌力が低下することが認められた。PZFX では尿中での抗菌力の低下が認められてもほぼ 2 管程度であったのに対し、OFLX では 5 管以上の低下が認められる場合があり、*E. coli* では特に顕著な抗菌力の低下が認められた。

尿中の抗菌力については、種々の要因により、薬剤感受性測定用の培地中とは異なることが報告されている^{9,10)}。遠藤ら¹¹⁾は本試験と同様に、大腸菌に対するニューキノロン薬 (norfloxacin, enoxacin, OFLX, ciprofloxacin) の最小殺菌濃度 (MBC) は、Muller-Hinton broth を培地とした場合とヒト尿を培地とした場合とでは明らかな違いを認め、4 管以上の差がみられる場合があることを報告している。この理由として、尿

の pH と浸透圧が菌の発育に影響すること、酸性尿中あるいは高マグネシウム尿中においてニューキノロン薬が 2 価の陽イオンにキレートされる可能性があること、尿の pH およびマグネシウム濃度が菌のニューキノロン薬に対する耐性機構に変化をおよぼす可能性があることを述べている。したがって、本試験で認められた PZFX の尿中抗菌力の低下は、遠藤らの報告から予想できる程度のものと考えられた。また今回の結果から PZFX は OFLX に比べればこれらの因子の影響が少ないものと考えられた。

以上の結果より、PZFX は尿路感染症において、OFLX と同等もしくはそれ以上の臨床の有効性を示すことが期待される。

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) 田井 賢, 藤巻久美, 清水祐子: T-3761 の高速液体クロマトグラフィーによる体内濃度測定. *Japanese Journal of Antibiotics* 48: 621~625, 1995
- 3) MIC 測定委員会: 微量液体希釈による MIC 測定法. *Chemotherapy* 38: 103~105, 1990
- 4) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 小島道夫, 岡元健一郎: 抗生剤の尿中抗菌力に関する研究 (第 2 報)—尿中 MIC, MBC 値について—. *Chemotherapy* 30 (S-3): 96~106, 1982
- 5) 山城芳子, 高畑正裕, 島倉雅子, 黒瀬朱美子, 福岡義和, 保田 隆, 渡辺泰雄, 成田弘和: Pazufloxacin の短時間殺菌力と *in vitro* postantibiotic effect に関する検討. *Chemotherapy* 43 (S-2): 90~96, 1995
- 6) 中島光好, 小菅和仁, 植松俊彦: Pazufloxacin の臨床第 I 相試験. *Chemotherapy* 43 (S-2): 143~163, 1995
- 7) 齋藤 玲: Pazufloxacin の体内動態における食事の影響と ofloxacin との比較. *Chemotherapy* 43 (S-2): 180~189, 1995
- 8) 公文裕巳, 他: 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin の朝・夕 1 回投与の比較検討—臨床比較試験の成績とその基礎的解析—. *Chemotherapy* 40: 40~59, 1992
- 9) 熊田徹平, 深田智子, 清水喜八郎: 抗菌剤の尿中抗菌力と腎排泄. *日本臨床* 44: 2620~2625, 1986
- 10) Okazaki O, Kuruta T, Tachizawa H: Studies on the mechanism of pharmacokinetic interaction of alminium hydroxide, an antacid, with new quinolones in rats. *薬物動態* 3: 387~394, 1989
- 11) 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味. *感染症学雑誌* 66: 522~528, 1992

Antibacterial activity of pazufloxacin in urine after administration to healthy volunteers

Shigenori Miyazaki¹⁾, Takashi Matsui¹⁾, Soichi Arakawa¹⁾, Sadao Kamidono¹⁾,
Yukimasa Maeda²⁾ and Kazuyuki Mizuyama²⁾

¹⁾ Department of Urology, School of Medicine, Kobe University, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Dowa Hospital

Pazufloxacin (PZFX) and ofloxacin (OFLX) were administered as single oral doses of 200 mg to 6 male volunteers in a cross over fashion to compare their antibacterial effects on *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in clinically isolated urine samples. The maximum mean drug concentration in urine was 763 $\mu\text{g/ml}$ in the PZFX group (0~2 hours after administration) and 281 $\mu\text{g/ml}$ in the OFLX group (after 2~4 hours). The urinary antibacterial titer in the PZFX group was revealed to be superior to that in the OFLX group up to 4 hours after administration. In particular, while the samples, even of the undiluted urine, in the OFLX group showed no antibacterial activity against quinolone-moderately resistant *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa*, all samples in the PZFX group, including those of dilute urine, showed some antibacterial activity up to 4 hours after administration. These results appear to reflect the excellent antibacterial effect and higher initial urinary concentration of PZFX as compared with that of OFLX. When the MIC in urine was compared with that in CAMHB, PZFX and OFLX showed decreased antibacterial activity in urine. A decrease in bacterial activity in urine, if present, was about 2 tubes in the case of PZFX. OFLX, on the other hand, showed decreased antibacterial activity especially against *E. coli* which exceeded 5 tubes.