

複雑性尿路感染症に対する pazufloxacin の用量検討試験

熊澤 淨一¹⁾・松本 哲朗¹⁾・守殿 貞夫²⁾・荒川 創一¹⁾
大森 弘之³⁾・公文 裕巳³⁾・永山 在明⁴⁾・小川 暢也⁵⁾

¹⁾ 九州大学医学部泌尿器科・

²⁾ 神戸大学医学部泌尿器科

³⁾ 岡山大学医学部泌尿器科

⁴⁾ 福岡大学医学部微生物学教室

⁵⁾ 愛媛大学医学部薬理学教室

(平成7年12月11日受付・平成8年1月11日受理)

複雑性尿路感染症に対する新規キノロン系経口抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) の至適用量を検討する目的で、ofloxacin (OFLX) を対照薬とした群間比較試験を実施した。対象疾患は、カテーテル留置症例および前立腺術後感染症を除く、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で、PZFXは1日300mg分3 (PZFX-300群) および600mg分3 (PZFX-600群)、OFLXは1日600mg分3 (OFLX群) で7日間連続投与し、UTI薬効評価基準 (第3版) に準じて効果判定を行った。

1) 総投与症例数108例 (PZFX-300群36例, PZFX-600群39例, OFLX群33例) 中、臨床効果の評価対象例はPZFX-300群31例, PZFX-600群28例, OFLX群26例計85例であった。

2) 総合臨床効果は、PZFX-300群84% (26/31例), PZFX-600群89% (25/28例), OFLX群77% (20/26例) の有効率であった。

3) 細菌学的効果は、PZFX-300群87% (41/47株), PZFX-600群90% (35/39株), OFLX群82% (32/39株) の消失率であった。

4) 副作用の発現率は、PZFX-300群6% (2/36例), PZFX-600群では認められず (0/39例), OFLX群6% (2/33例) で、症状は投与中止または終了後にすべて消失した。臨床検査値異常変動は、PZFX-300群およびPZFX-600群では認められず (0/36例および0/37例), OFLX群で3% (1/32例) に認められた。概括安全度は、PZFX-300群97% (35/36例), PZFX-600群100% (37/37例), OFLX群97% (31/32例) であった。

5) 担当医判定による有用率は、PZFX-300群87% (27/31例), PZFX-600群81% (21/26例), OFLX群89% (24/27例) であった。

以上より、PZFX-300群とPZFX-600群の臨床効果、細菌学的効果および安全性から、複雑性尿路感染症に対する本剤の至適用量幅は1日300~600mg分3と考えられた。

Key words: PZFX, OFLX, quinolone, dose-finding study, complicated urinary tract infection, pazufloxacin, ofloxacin

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新規キノロン系経口抗菌薬である (Fig. 1)。

本剤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示す。また、動物における安全性試験の一般薬理作用の検討において、中枢神経系に対する作用は弱く、非ステロイド性抗炎症剤併用時の痙攣誘発作用も弱いことが確認されている¹⁾。PZFXの臨床第I相試験では、既存のニューキノロン薬に比して吸収は良好で、空腹時200mg単回投与時の最高血清中濃度は約3μg/mlと高く、血中半減期は約2.3時間と短く、血中から

速やかに消失し、投与後2時間までの平均尿中濃度は約400μg/mlと高く、24時間までの尿中回収率は約85%の結果が得られている。一方、300mg, 1日3回, 7日間連続

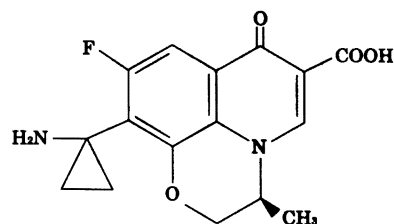


Fig. 1. Structure of pazufloxacin.

投与で、特に危惧する副作用は認められていない¹⁾。PZFX の前期臨床第Ⅱ相試験は、主として1回100 mg および200 mg の1日3回投与がなされ、複雑性尿路感染症のUTI薬効評価基準 (UTI基準)²⁾による総合臨床効果は89% (31/35例)と良好な成績で、副作用は137例中消化器症状が3例 (2%)のみで、重篤な症状は認められていない。

今回、複雑性尿路感染症を対象に本剤の至適用量を検討する目的で、有効性、安全性および有用性を指標に、ofloxacin (OFLX) を対照薬とし、その1日600 mg を対照として、PZFX の300 mg /日投与と600 mg /日投与での群間比較試験を実施したので、この成績を報告する。

なお、本試験は平成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」を遵守して実施した。

I. 試験方法

1. 対象疾患および患者条件

対象は、1992年10月～1993年2月の間に神戸大学、岡山大学および九州大学とこれらの関連病院 (Table 1) の泌尿器科の外来を受診した尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者で、前立腺術後感染症を除くカテーテル非留置の症例で、UTI基準に準じた患者条件、すなわち、

- ① 原則として20歳以上80歳未満の男女
- ② 試験薬投与前の膿尿が5コ/hpf以上
- ③ 試験薬投与前の尿中生菌数が 10^4 CFU/ml以上を満たす症例とした。ただし、次のいずれかに該当する患者は対象から除外した。
 - ① 難治性感染症で経口剤による治療では効果が期待されない患者
 - ② 試験薬投与前に他の抗菌薬投与により症状が改善しつつある患者

③ 重篤な基礎疾患または合併症を有し、試験薬の薬効判定が困難な患者

④ 高度の心、肝、腎機能障害のある患者

⑤ 試験開始直前までにPZFXまたはOFLXが投与された患者

⑥ キノロン系薬剤による重篤な副作用またはアレルギーの既往のある患者

⑦ てんかん、あるいは痙攣性疾患などの既往を有する患者

⑧ 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある患者

⑨ その他、治験担当医師が不適当と判断した患者

2. 試験薬および投与量

被験薬として1錠中にPZFX 100 mg を含有する白色フィルムコーティング錠 (PZFX錠, lot. VE 110 F, 富山化学工業株式会社製造), PZFX錠とは外観上識別不能なプラセボ錠 (lot. VF 03 P, 富山化学工業株式会社製造), および対照薬として1錠中にOFLX 100 mg を含有する白色フィルムコーティング錠 (OFLX錠, タリビッド®, lot. EP 999, 第一製薬株式会社販売) を使用した。

対照薬としてOFLXを選定した理由は、①複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎, 膀胱炎) に適応が承認されていること、②複雑性尿路感染症の治療薬として有効性および安全性について高い評価が得られていること、③ニューキノロン薬のなかでは、化学構造、抗菌力および体内動態がPZFXに類似していることである。

PZFXの投与量は、前期臨床第Ⅱ相試験において複雑性尿路感染症に対して主として1日300 mg または600 mg 投与がなされ、UTI基準による有効率がそれぞれ

Table 1. Departments of urology and doctors taking part in the study

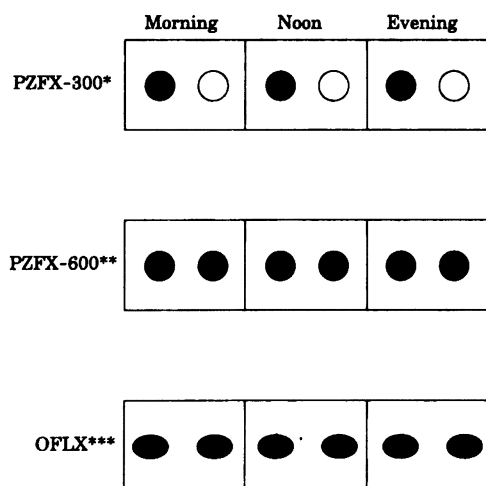
Institution	Doctors
Kobe University, School of Medicine	Sadao Kamidono, Soichi Arakawa, Shigenori Miyazaki
Akasi Municipal Hospital	Satoshi Ohbe, Masuo Yamashita
Hyogo Prefectural Awaji Hospital	Shojin Ka
Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital	Gaku Hamami, Nobutoshi Oka
Kobe National Hospital	Keiichi Umezu, Hiroshi Maeda
Kobe Ekisaikai Hospital	Masayuki Sugimoto
Mitsubishi Kobe Hospital	Masayuki Kuwayama
Medical School, Okayama University	Hirofumi Ohmori, Hiromi Kumon, Tadasu Takenaka
Tottori City Hospital	Shunji Hayata
Kasaoka City Hospital	Mikio Kishi
Onomichi City Hospital	Akihiro Mizuno
Kagawa Prefectural Central Hospital	Toshihiko Asahi, Daisuke Yamada
Sekizenkai Jyuzen General Hospital	Ryoji Nasu
Kyushu Rosai Hospital	Kenji Itoh
Kyushu Kosei Nenkin Hospital	Tetsuo Omoto, Tatsuo Nagafuji
Sanshinkai Hara Hospital	Akito Yamaguchi, Yasuhiro Yamasita
National Fukuoka Central Hospital	Ichikiro Morita, Shin-ichi Kaji
Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital	Masaru Minoda, Osamu Mochida
Kitakyushu City Wakamatsu Hospital	Takuya Amano, Motonobu Nakamura

れ 91 % (21/23 例), 80 % (8/10 例) と良好な成績であったこと, また, 副作用は 137 例中, 軽度から中等度の消化器症状 3 例 (発現率 2 %) が認められたのみであることから, 1 日 300 mg 分 3 と 1 日 600 mg 分 3 の 2 用量を設定した。なお, OFLX の投与量は複雑性尿路感染症に対する常用量の上限である 1 日 600 mg 分 3 とした。

PZFX 300 mg 投与群 (PZFX-300 群) は 1 回量として PZFX の実薬とプラセボ錠各 1 錠を組み合わせたものを, PZFX 600 mg 投与群 (PZFX-600 群) は PZFX の実薬 2 錠を, OFLX 600 mg 投与群 (OFLX 群) は OFLX 錠 2 錠をそれぞれ 1 包化し, 朝・昼・夕の 3 回量を 1 日分として 3 連包にし, その 7 日分を 1 症例分として外観上識別不能の小箱に収めて厳封した (Fig. 2)。なお, PZFX-300 群と PZFX-600 群の試験薬は開箱後も識別不能とした。

コントローラーは, 6 症例分を 1 組として各組中に PZFX-300 群, PZFX-600 群および OFLX 群の各群が同数となるように試験薬を無作為割付け後に一連の組番を付し, 割付けしたキーコードを試験終了後開鍵まで密封・保管して盲検性を保持し, 開鍵後のデータの不変性を保証した。

コントローラーは割付け後の試験薬から無作為に抜取った組について, PZFX の実薬とプラセボ錠の識別不能性の確認と医薬品試験 (崩壊・溶出・含量試験) の実施を, 第三者試験機関の星薬科大学薬剤学教室 (教授 永井恒司) に依頼した。



- : pazufloxacin (PZFX) 100 mg tablet
- : PZFX placebo tablet
- : ofloxacin (OFLX) 100 mg tablet

* A daily dose of PZFX 300 mg administration group

** A daily dose of PZFX 600 mg administration group

*** A daily dose of OFLX 600 mg administration group

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

3. 投与方法

試験薬は原則として投与初日のみ昼食後と夕食後の 2 回, 翌日からは毎食後 1 回 1 包 (2 錠) ずつ 7 日間水にて経口投与し, 8 日目は検査日のため朝の服薬は禁止した。原則として治療のための特別な処置は避け, 他の抗菌薬や治療薬と併用することを禁じた。また, 試験薬の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる副腎皮質ホルモン剤, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤, 利尿剤, 鉄剤, γ -グロブリン製剤, CSF 剤などとの併用は原則として避け, テオフィリン剤との併用はテオフィリン血中濃度を上昇させる可能性があるので注意して投与することとした。なお, 試験薬の投与は各医療機関の対象患者の選択順に薬剤番号の小さい順から行った。試験期間中に, 重篤な随伴症状・臨床検査値異常の発現や自覚症状・尿所見の改善が認められていないなどの理由で投与の継続が困難または不適当と判断された時は, 投与を中止してもよいこととしたが, その際には所定の観察, 評価ならびに検査を実施することとした。

4. 検査・観察項目および方法

自覚症状・尿所見の観察は, 原則として投与開始日および投与終了後 24 時間以内に, UTI 基準に準拠して行った。

細菌学的検査は, 投与開始前および投与終了後の 24 時間以内に採尿し, 各医療機関において dip-slide 法 (ウリカルト E[®], 第一化学薬品株式会社) により 24 時間培養して菌数を測定後, 速やかに集中細菌検査機関である福岡大学医学部微生物教室において, 菌数測定, 菌の分離・同定および日本化学療法学会標準法⁹⁾に従い PZFX と OFLX の MIC (10⁴ CFU/ml) の測定を行った。なお, 菌数は原則として各医療機関での値を採用した。

臨床検査は投与開始前および投与終了時に, 血液, 肝機能, 腎機能, 尿の検査を実施し, 随伴症状の有無は試験期間中可能な限り観察した。

5. 臨床効果, 安全性ならびに有用性の判定

1) 担当医判定

① 臨床効果

担当医師の判定基準に従って自他覚症状, 尿検査・尿所見などの改善度を指標として, 臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の 4 段階または「判定不能」に判定した。

② 概括安全度

臨床検査値における有意な異常の判断は「抗菌薬による治療症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」¹⁰⁾を参考にして行った。随伴症状が発生した時はその程度を「軽度」, 「中等度」, 「高度」の 3 段階に分類した。臨床検査値異常変動または随伴症状と試験薬との因果関係は, UTI 基準に準拠して「明らかに関係あり」, 「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」,

Fig. 2. Dosage design and administration schedule.

「関係ないらしい」および「関係なし」の 5 段階に判定し、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」および「関係あるかもしれない」と判定した場合を、因果関係ありとした。

概括安全度は、投与期間を通じて試験薬と因果関係ありと判定した随伴症状（副作用）および臨床検査値異常変動の推移をもとに、「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」の 4 段階または「判定不能」と判定した。

③ 有用性

臨床効果および概括安全度をもとに有用性を判定し、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と表示した 100 mm のアナログスケールを用いて有用性を表示した。

2) 委員会判定

開鍵前に、治験総括医師（九州大学 熊澤浄一）、細菌学的検討者（福岡大学 永山在明）、コントローラー（愛媛大学 小川暢也）および神戸大学 荒川創一、岡山大学 公文裕巳、九州大学 松本哲朗よりなる小委員会において、全症例の調査表の記録内容を確認し、患者選択条件の違反例、規定からはずれた投与例、検査の実施日違反例や効果判定に必要な検査の未実施例など内容の不完全な症例の採否を決定するとともに、UTI 基準に準拠して総合臨床効果を判定した。また、副作用、臨床検査値異常変動、概括安全度および有用性について調査表の記載内容をもとにその妥当性確認した。不完全症例の取扱いは「臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて」⁹⁾に準拠して、「不適格」、「中止」、「脱落」、「処置違反」、「処置不遵守」に区分した。

なお、本試験の評価は委員会判定を主にして行った。

6. 開鍵およびデータの解析

キーコードの開鍵に先立ち、小委員会で決定した症例の取扱いについてその妥当性を医療機関の試験代表者が検討し、全員に異論のないことを確認して全症例を固定後、コントローラーがキーコードを開鍵した。データーの解析はコントローラーの指導のもとに富士化学工業株式会社の解析担当者が行った。解析は主としてノンパラメトリック法を適用し、評価スケールならびに分布の特性に応じて Wilcoxon の 2 標本検定 (U 検定)、分割表 χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法などを用いた。検定の有意水準は患者背景では両側 15 %、臨床評価は両側 5 %とした。

なお、本試験の解析は用量検討試験の目的を考慮して PZFX の 2 群間比較を行い、対照薬との比較は参考とした。

II. 試験成績

1. 医薬品試験

含量試験の結果、表示量に対して PZFX-300 群の錠

剤は 101.4 %、PZFX-600 群の錠剤は 99.2 %、OFLX 群は 101.3 %で、いずれも表示通りに含有して日局 12 記載の試験法に適合する成績であった。また、3 群の製剤および開包後の PZFX の実薬とプラセボ錠の識別不能性が確認された。

2. 検討症例

試験薬が投与された全症例数は 108 例で PZFX-300 群 36 例、PZFX-600 群 39 例、OFLX 群 33 例であった。

臨床効果は全症例から不適格例 20 例、副作用による中止（投薬量不足）例 2 例、投与後の細菌検査未実施例である処置違反例 1 例の計 23 例を除いて、PZFX-300 群 31 例、PZFX-600 群 28 例、OFLX 群 26 例計 85 例を評価対象とした。不適格例のなかでもっとも多かった症例は投薬前の尿培養で菌陰性例または 10^4 CFU/ml 未満の菌数不足例であった (Table 2)。

副作用は全症例を評価対象とし、臨床検査値異常変動および概括安全度は PZFX-300 群 36 例、PZFX-600 群 37 例、OFLX 群 32 例計 105 例を評価対象とした。

有用性は PZFX-300 群 31 例、PZFX-600 群 26 例、OFLX 群 27 例計 84 例を評価対象とした。

有用性評価において PZFX-600 群に菌陰性または菌数不足の症例が多かったので PZFX-600 群の症例数が少なかった ($p=0.089$)。その他の評価において PZFX の 2 群の構成比率に有意な偏りは認められなかった (Fig. 3)。

3. 対象患者の背景因子

臨床効果評価対象の 85 例において、患者背景のいずれの因子にも PZFX の 2 群間の分布に有意な偏りは認められなかった (Table 3)。また、試験薬投与前の尿中分離菌は、PZFX-300 群から 47 株、PZFX-600 群から 39 株、OFLX 群から 39 株計 125 株が分離され、PZFX の 2 群の菌構成に有意な偏りは認められなかった (Table 4)。これらの分離菌のうち、PZFX と OFLX の MIC が測定された菌株数は PZFX-300 群の 41 株（グラム陽性菌 24 株、グラム陰性菌 17 株）、PZFX-600 群の 37 株（それぞれ 16 株、21 株）、OFLX 群の 39 株（それぞれ 15 株、24 株）計 117 株

Table 2. Reasons for exclusion from efficacy

Reason		PZFX-300	PZFX-600	OFLX
Ineligibility	Disease with acute prostatitis		1	
	Pyuria less than 5 cells/hpf	1		
	Bacteriuria negative	2	6	3
	Bacteriuria less than 10^4 CFU/ml	1	4	
	Infection due to fungi			2
Drop-out	Discontinuation due to side effect			2
Violation	No urine examination after treatment	1		
Total		5	11	7

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

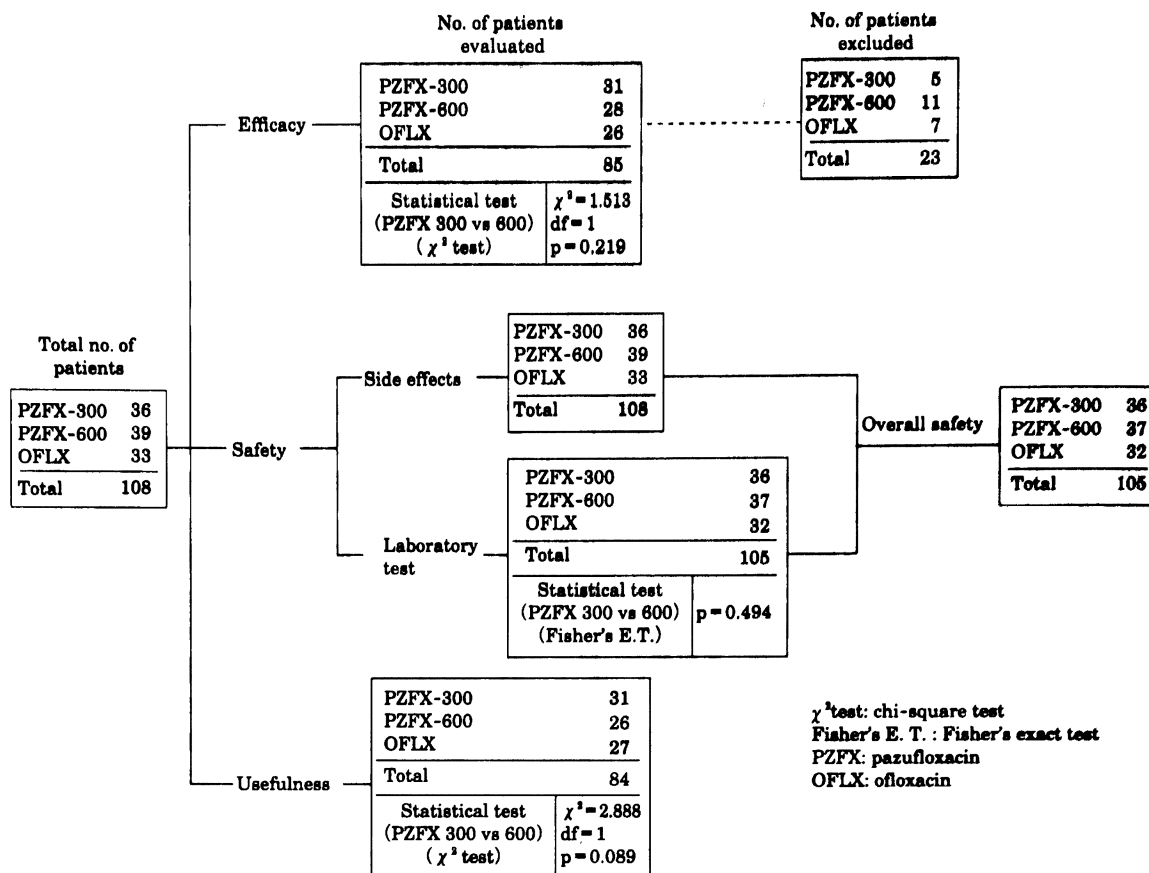


Fig. 3. Specifications of patients studied.

であった。各群の菌株に対する PZFX および OFLX の感受性分布から、PZFX-300 群と PZFX-600 群の菌株はほぼ対等な集団であった (Table 5)。また、全菌株 117 株に対する PZFX の MIC₉₀ は 1.56 μ g/ml および MIC₅₀ は 25 μ g/ml で、OFLX の MIC₉₀ は 0.78 μ g/ml および MIC₅₀ は 50 μ g/ml であった (Table 6)。

4. 臨床効果

1) 総合臨床効果

総合臨床効果は、PZFX-300 群では 31 例中著効 16 例、有効 10 例、無効 5 例で著効と有効を合わせた有効率が 84 % (26/31 例)、PZFX-600 群では 28 例中著効 14 例、有効 11 例、無効 3 例で有効率が 89 % (25/28 例)、OFLX 群では 26 例中著効 14 例、有効 6 例、無効 6 例で有効率が 77 % (20/26 例) であった。PZFX の 2 群間に有意差は認められなかった (Table 7)。

2) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は、正常化と改善を合わせた改善率が PZFX-300 群 84 % (26/31 例)、PZFX-600 群 82 % (23/28 例)、OFLX 群 88 % (23/26 例) で、PZFX の 2 群間に有意差は認められなかった (Table 7)。

3) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は、(陰性化と減少) 率が PZFX-300 群 77 % (24/31 例)、PZFX-600 群 78 %

(22/28 例)、OFLX 群 65 % (17/26 例) で、PZFX の 2 群間に有意差は認められなかった (Table 7)。

4) 病態群別総合臨床効果

UTI 病態群別の総合臨床効果は、第 3 群 (単独感染の上部尿路感染症) では著効と有効を合わせて PZFX-300 群 1/1 例、PZFX-600 群 2/2 例、OFLX 群 3/3 例で、第 4 群 (単独感染の下部尿路感染症) では各 12/15 例 (有効率 80 %), 16/17 例 (94 %), 9/12 例 (75 %) で、第 6 群 (複数菌感染のカテーテル非留置症例) では各 13/15 例 (87 %), 7/9 例, 8/11 例 (73 %) であった。いずれの病態群においても PZFX の 2 群間に有意差は認められなかった (Table 8)。

5) 疾患別総合臨床効果

疾患別の総合臨床効果は、複雑性腎盂腎炎では著効と有効を合わせて PZFX-300 群 2/2 例、PZFX-600 群 2/3 例、OFLX 群 5/5 例、複雑性膀胱炎は各 24/29 例 (有効率 83 %), 23/25 例 (92 %), 15/21 例 (71 %) であった。いずれの疾患においても PZFX の 2 群間に有意差は認められなかった (Table 9)。

6) 細菌学的効果

投与前の尿中分離菌に対する消失率は、グラム陽性菌では PZFX-300 群 83 % (24/29 株)、PZFX-600 群 83 % (15/18 株)、OFLX 群 73 % (11/15 株) で、グ

Table 3. Background characteristics of the patients evaluated for efficacy

Characteristics		PZFX-300	PZFX-600	OFLX	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (χ^2 test or Fis)
Sex	Male	14	15	16	$\chi^2=0.148$, df=1 p=0.701
	Female	17	13	10	
Age (yrs)	20~29	2			$\chi^2=1.470$ df=4 p=0.832
	30~39				
	40~49	1	4	2	
	50~59	5	3	1	
	60~69	11	9	9	
	70~79	12	12	14	
Mean $\pm$ SD		64.3 $\pm$ 2.5	66.3 $\pm$ 2.0	68.4 $\pm$ 2.1	
Diagnosis	Pyelonephritis	2	3	5	Fis : p=0.661
	Cystitis	29	25	21	
Type of infection	Group 3	1	2	3	$\chi^2=0.821$ df=2 p=0.663
	Group 4	15	17	12	
	Group 6	15	9	11	
Renal function before treatment	Normal	28	27	23	Fis : p=0.614
	Abnormal	3	1	3	
Chemotherapy just before treatment	+	4	1		Ris : p=0.356
	-	27	27	26	
Symptom	+	18	16	15	$\chi^2=0.037$ df=1 p=0.848
	-	13	12	11	
Grade of pyuria (cells/hpf)	$\pm$ (5~9)		1		$\chi^2=0.048$ df=3 p=0.997
	+	6	4	8	
	++ (30~99)	8	6	6	
	+++ (100<)	17	17	12	
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10^4	3	2	3	$\chi^2=1.257$ df=4 p=0.869
	10^5	4	1	3	
	10^6	4	6	4	
	10^7	19	18	16	
	10^8	1	1		

Fis: Fisher's exact test

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

ラム陰性菌では PZFX-300 群 94 % (17/18), PZFX-600 群 95 % (20/21 株), OFLX 群 88 % (21/24 株) で、全菌株では PZFX-300 群 87 % (41/47 株), PZFX-600 群 90 % (35/39 株), OFLX 群 82 % (32/39 株) であった。いずれにおいても PZFX の 2 群間に有意差は認められなかった。一方、存続した菌は PZFX-300 群では *Staphylococcus epidermidis* 4 株, *Enterococcus faecalis* 1 株と *Pseudomonas aeruginosa* 1 株の計 6 株, PZFX-600 群では *Staphylococcus aureus* 1 株, *S. epidermidis* 1 株, Gram-positive rod 1 株, *Serratia marcescens* 1 株の計 4 株, OFLX 群では *S. aureus* 1 株, *S. epidermidis* 1 株, *E. faecalis* 2 株, *P. aeruginosa* 2 株, *Pseudomonas alcaligenes* 1 株の計 7 株であった (Table 10)。

尿中分離菌に対する MIC と細菌学的効果 (消失率) との関係から、80 % 以上の消失率を示す MIC は、PZFX-300 群では $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下, PZFX-600 群では $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下, OFLX 群では $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であっ

た。また、存続した菌の MIC は PZFX-300 群では $3.13 \mu\text{g/ml}$ 2 株, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 3 株, $100 \mu\text{g/ml}$ 1 株, PZFX-600 群では 12.5 , 50 , $100 \mu\text{g/ml}$ それぞれ 1 株, OFLX 群では $50 \mu\text{g/ml}$ 3 株, $100 \mu\text{g/ml}$ 2 株, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上 2 株であった (Table 11)。

7) 投与後出現菌

投与後に尿中に新たに出現した細菌は、PZFX-300 群 31 例中 5 例 (出現頻度 16 %) に 7 株, PZFX-600 群 28 例中 4 例 (14 %) に 4 株, OFLX 群 26 例中 4 例 (15 %) に 4 株で、PZFX の 2 群の出現頻度に有意差は認められなかった。出現菌の内訳は、グラム陽性菌の *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Enterococcus faecium* と酵母であり、グラム陰性菌はいずれの群にも出現しなかった (Table 12)。

8) 担当医判定による臨床効果

担当医者判定による有効率は、PZFX-300 群 84 % (26/31 例), PZFX-600 群 86 % (24/28 例), OFLX 群 81 % (21/26 例) を示し、PZFX の 2 群間に有意差は

Table 4. Organisms isolated from urine before treatment

Isolates		PZFX-300	PZFX-600	OFLX	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (χ^2 test)
GPC	<i>S. aureus</i>	8	8	8	$\chi^2=0.583$ df=7 p=0.999
	<i>S. epidemidis</i>	7	5	8	
	CNS	1	1		
	<i>S. agalactiae</i>	2	2	2	
	α -Streptococcus	2			
	<i>E. faecalis</i>	13	6	7	
	<i>E. faecium</i>	1			
	GPR		1		
Sub total		29	18	15	
GNR	<i>E. coli</i>	10	18	8	$\chi^2=0.098$ df=8 p=1.000
	<i>C. freundii</i>			1	
	<i>C. diversus</i>			2	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1		
	<i>K. oxytoca</i>			1	
	<i>E. cloacae</i>	1	2		
	<i>E. aerogenes</i>		1	1	
	<i>S. marcescens</i>	2	3	3	
	<i>P. mirabilis</i>			1	
	<i>P. vulgaris</i>	1			
	<i>P. stuartii</i>	1			
	<i>P. aeruginosa</i>	1		5	
	<i>P. acidovorans</i>		1		
	<i>P. alcaligenes</i>			1	
	<i>A. calcoaceticus</i>			1	
Sub total		18	21	24	
Total		47	39	39	—

CNS: coagulase-negative staphylococci, GPC: Gram-positive cocci, GNR: Gram-negative rod, GPR: Gram-positive rod
PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 5. Sensitivity distribution of clinical isolates

MICs of	Treatment group	MIC (μ g/ml) 10 ⁵ CFU/ml															Statistical test (PZFX 300 vs 600) (U test)
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	Total	
Pazufloxacin	PZFX-300	11	1		1	1		11	7	6	1	1		1		41	T=0.229 p=0.819
	PZFX-600	9	2	2	4	2		5	3	3	4	1	1	1		37	
	OFLX	13		1	3	3	1	4	4	1	1		5	1	2	39	
Ofloxacin	PZFX-300		6	4	3	1	2	10	3	3	4	2	3			41	T=0.610 p=0.542
	PZFX-600	1	6	3	1	4	7	5		1		3	5		1	37	
	OFLX	1	9	3	1	2	6	4	1	2	1		5	2	2	39	

U test: Wilcoxon 2 sample test

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 6. MICs of pazufloxacin and ofloxacin for clinical isolates

(μ g/ml, 10 ⁵ CFU/ml)						
Isolates	No. of strains	Drug	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Statistical test (U test)
GPC	55	PZFX	0.2~>100	3.13	50	$T=0.662$
		OFLX	0.2~>100	1.56	50	$p=0.508$
GNR	62	PZFX	≤ 0.025 ~>100	≤ 0.025	6.25	$T=3.555$
		OFLX	≤ 0.025 ~>100	0.1	25	$p=0.000$
Total	117	PZFX	≤ 0.025 ~>100	1.56	25	$T=1.506$
		OFLX	≤ 0.025 ~>100	0.78	50	$p=0.132$

Table 7. Overall clinical efficacy classified by pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria (%)
	Treatment group				
Eliminated	PZFX-300	16	6	1	23 (75)
	PZFX-600	14	6	2	22 (78)
	OFLX	14	2	1	17 (65)
Decreased	PZFX-300	1			1 (3)
	PZFX-600				
	OFLX				
Replaced	PZFX-300	2			2 (6)
	PZFX-600	1	2		3 (11)
	OFLX	1	2		3 (12)
Unchanged	PZFX-300	1		4	5 (16)
	PZFX-600			3	3 (11)
	OFLX	2	2	2	6 (23)
Effect on pyuria (%)	PZFX-300	20 (65)	6 (19)	5 (16)	Total 31
	PZFX-600	15 (53)	8 (29)	5 (18)	28
	OFLX	17 (65)	6 (23)	3 (12)	26
Excellent	PZFX-300	16 (52)	Item Statistical test (PZFX 300 vs 600) (U test)		
	PZFX-600	14 (50)			
	OFLX	14 (54)	Overall efficacy rate* (%)		
Moderate	PZFX-300	10 (32)	PZFX-300 : 26/31 (84)		
	PZFX-600	11 (39)	PZFX-600 : 25/28 (89)		
	OFLX	6 (23)	OFLX : 20/26 (77)		
Poor	PZFX-300	5 (16)	Effect on pyuria		
	PZFX-600	3 (11)	T = 0.084, p = 0.933		
	OFLX	6 (23)	Effect on bacteriuria		
			T = 0.725, p = 0.468		
			T = 0.408, p = 0.683		

*No. of (Excellent + Moderate)/No. of patients evaluated

PZFX : pazufloxacin, OFLX : ofloxacin

Table 8. Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection		Treatment group	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (U test)
			Excellent	Moderate	Poor		
Monomicrobial infection	Group 3 (Upper UTI)	PZFX-300		1		1/1	
		PZFX-600		2		2/2	
		OFLX	2	1		3/3	
	Group 4 (Lower UTI)	PZFX-300	8	4	3	12/15 (80)	T = 0.573 p = 0.566
		PZFX-600	10	6	1	16/17 (94)	
		OFLX	6	3	3	9/12 (75)	
Polymicrobial infection	Group 6 (No indwelling catheter)	PZFX-300	8	5	2	13/15 (87)	T = 0.490 p = 0.625
		PZFX-600	4	3	2	7/9	
		OFLX	6	2	3	8/11 (73)	
		PZFX-300	8	5	2	13/15 (87)	
		PZFX-600	4	3	2	7/9	
		OFLX	6	2	3	8/11 (73)	

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

認められなかった (Table 13)。

5. 安全性

試験薬との因果関係ありと判定された副作用の発現率は、PZFX-300 群 6 % (2/36 例)、PZFX-600 群では認められず (0/39 例)、OFLX 群 6 % (2/33 例) であった。副作用の症状は、PZFX-300 群の 2 例は舌のもつれ (軽度) および全身倦怠感 (中等度) の 1 例、

胃部不快感 (軽度) の 1 例で、OFLX 群の 2 例は嘔気 (軽度) 1 例、および両下肢痛 (中等度) 1 例で、PZFX-300 群の胃部不快感の症例以外は投与を中止した。これらの症状は、中止または投与終了 1~4 日目には消失した (Table 14)。

試験薬との因果関係ありと判定された臨床検査値異常変動は、PZFX-300 群および PZFX-600 群では認め

Table 9. Overall clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (U test)
			Excellent	Moderate	Poor		
Pyelonephritis	PZFX-300	2	1	1		2/2	$T=0.968$ $p=0.333$
	PZFX-600	3		2	1	2/3	
	OFLX	5	3	2		5/5	
Cystitis	PZFX-300	29	15	9	5	24/29 (83)	$T=0.551$ $p=0.582$
	PZFX-600	25	14	9	2	23/25 (92)	
	OFLX	21	11	4	6	15/21 (71)	

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 10. Bacteriological response

Isolates		PZFX-300			PZFX-600			OFLX			Statistical test (PZFX 300 vs 600) (Fisher's E. T.)
		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
GPC	<i>S. aureus</i>	3	3		3	2	1	3	2	1	$p=1.000$
	<i>S. epidermidis</i>	7	3	4	5	4	1	3	2	1	
	CNS	1	1		1	1					
	<i>S. agalactiae</i>	2	2		2	2		2	2		
	<i>a-Streptococcus</i>	2	2								
	<i>E. faecalis</i>	13	12 (92)	1	6	6		7	5	2	
	<i>E. faecium</i>	1	1								
	GPR				1		1				
Sub total		29	24 (83)	5	18	15 (83)	3	15	11 (73)	4	
GMR	<i>E. coli</i>	10	10		13	13 (100)		8	8		$p=1.000$
	<i>C. freundii</i>							1	1		
	<i>C. diversus</i>							2	2		
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2		1	1					
	<i>K. oxytoca</i>							1	1		
	<i>E. cloacae</i>	1	1		2	2					
	<i>E. aerogenes</i>				1	1		1	1		
	<i>S. marcescens</i>	2	2		3	2	1	3	3		
	<i>P. mirabilis</i>							1	1		
	<i>P. vulgaris</i>	1	1								
	<i>P. stuartii</i>	1	1								
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1				5	3	2	
	<i>P. acidovorans</i>				1	1					
	<i>P. alcaligenes</i>							1		1	
	<i>A. calcoaceticus</i>							1	1		
Sub total		18	17 (94)	1	21	20 (95)	1	24	21 (88)	3	
Total		47	41 (87)	6	39	35 (90)	4	39	32 (82)	7	$p=0.751$

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

られず (0/36 例および0/37 例), OFLX 群では 32 例中軽度の赤血球数, ヘモグロビン値およびヘマトクリット値が減少した 1 例 (発現率 3 %) が認められた (Table 15)。

担当医師が副作用ならびに臨床検査値異常変動の推移をもとに判定した概括安全度は, 安全であるとほぼ安全であることを合わせて PZFX-300 群 97 % (35/36 例), PZFX-600 群 100 % (37/37 例), OFLX 群 97 % (31/32 例) の安全率であった。PZFX の 2 群間に有意差は認められなかった (Table 16)。

6. 有用性

担当医師が臨床効果と安全性を勘案して 100 mm の

アナログスケールにて判定した有用性は, 平均値で PZFX-300 群 82 mm, PZFX-600 群 80 mm, OFLX 群 80 mm で, 有用度 60 mm 以上を示した有用率は各 87 % (27/31 例), 81 % (21/26 例), 89 % (24/27 例) で, PZFX の 2 群間に有意差は認められなかった (Table 17)。

III. 考 察

最近のニューキノロン薬の開発はめざましく, 抗菌作用が強く, 抗菌スペクトルも拡大され, 他の抗菌薬剤と交差耐性を示さないことから各科領域の感染症の治療に頻用され, 入院患者の難治性感染症にも使用される機会が増えてきた。一方, 副作用としてキノロン

Table 11-1. Relation between MICs and bacteriological response

Isolates	Treatment group	MIC (μ g/ml)														Not done	Total* (%)
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	PZFX-300				1/1					1/1	1/1					3/3
		PZFX-600				1/1					1/1		0/1				2/3
		OFLX				1/1							1/1	0/1			2/3
	<i>S. epidermidis</i>	PZFX-300			1/1				0/2	1/3		1/1				1/1	3/7
		PZFX-600				1/1				2/2	0/1	1/1					4/5
		OFLX				1/1					1/1				0/1		2/3
	CNS	PZFX-300														1/1	1/1
		PZFX-600														1/1	1/1
		OFLX															
	<i>S. agalactiae</i>	PZFX-300						2/2									2/2
		PZFX-600							2/2								2/2
		OFLX					2/2										2/2
	α - <i>Streptococcus</i>	PZFX-300														2/2	2/2
		PZFX-600															
		OFLX															
	<i>E. faecalis</i>	PZFX-300						7/7	4/4					0/1		1/1	12/13 (92)
		PZFX-600						5/5	1/1								6/6
		OFLX					1/1	3/3					1/3				5/7
	<i>E. faecium</i>	PZFX-300								1/1							1/1
		PZFX-600															
		OFLX															
	GPR	PZFX-300														0/1	0/1
		PZFX-600															
		OFLX															
	Sub total	PZFX-300			1/1	1/1		9/9	4/6	2/4	1/1	1/1		0/1		5/5	24/29 (83)
		PZFX-600				2/2		5/5	3/3	2/2	1/2	1/1	0/1			1/2	15/18 (83)
		OFLX				2/2	3/3	3/3			1/1		2/4	0/1	0/1		11/15 (73)
Gram-negative rod	<i>E. coli</i>	PZFX-300	8/8						1/1							1/1	10/10 (100)
		PZFX-600	8/8	1/1	2/2	2/2											13/13 (100)
		OFLX		7/7	1/1												8/8
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX-300	1/1	1/1													2/2
		PZFX-600		1/1													1/1
		OFLX															
	<i>K. oxytoca</i>	PZFX-300															
		PZFX-600															
		OFLX		1/1													1/1
	<i>C. freundii</i>	PZFX-300															
		PZFX-600															
		OFLX					1/1										1/1
	<i>C. diversus</i>	PZFX-300															
		PZFX-600															
		OFLX		1/1	1/1												2/2
	<i>E. cloacae</i>	PZFX-300				1/1				1/1							1/1
		PZFX-600									1/1						2/2
		OFLX															
	<i>E. aerogenes</i>	PZFX-300															1/1
		PZFX-600	1/1														1/1
		OFLX	1/1														
	<i>S. marcescens</i>	PZFX-300						2/2									2/2
		PZFX-600							1/1	1/1				0/1			2/3
		OFLX							1/1	2/2							3/3
	<i>P. mirabilis</i>	PZFX-300															
		PZFX-600															
		OFLX			1/1												1/1
	<i>P. vulgaris</i>	PZFX-300	1/1														1/1
		PZFX-600															
		OFLX															

*No. of strains eradicated/No. of strains isolated

PZFX: pazufloxacin. OFLX: ofloxacin

Table 11-2. Relation between MICs and bacteriological response

Isolates	Treatment group	MIC (μ g/ml)														Not done	Total* (%)
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Gram-negative rod	<i>P. stuartii</i>	PZFX-300	1/1														1/1
		PZFX-600															
		OFLX															
	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX-300								0/1							0/1
		PZFX-600															
		OFLX					2/2	1/1					0/1		0/1		3/5
	<i>P. acidovorans</i>	PZFX-300															
		PZFX-600				1/1											1/1
		OFLX															
	<i>P. alcaligenes</i>	PZFX-300															
		PZFX-600															
		OFLX												0/1			0/1
	<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX-300															
		PZFX-600															
		OFLX				1/1											1/1
Sub total		PZFX-300	11/11	1/1				2/2	1/1	1/2						1/1	17/18 (94)
		PZFX-600	9/9	2/2	2/2	4/4				1/1	2/2			0/1			20/21 (95)
		OFLX	1/1	9/9	3/3	1/1		3/3	1/1	2/2			0/1	0/1	0/1		21/24 (88)
Total (eradication rate, %)		PZFX-300	11/11	1/1		1/1	1/1	11/11	5/7	3/6	1/1	1/1		0/1		6/6	41/47 (87)
		PZFX-600	9/9	2/2	2/2	4/4	2/2		5/5	3/3	3/4	1/1	0/1	0/1		1/2	35/39 (90)
		OFLX	1/1	9/9	3/3	1/1	2/2	6/6	4/4	1/1	2/2	1/1	2/5	0/2	0/2		32/39 (82)

*No. of strains eradicated/No. of strains isolated

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 12. Organisms appearing after treatment

Isolates		PZFX-300	PZFX-600	OFLX	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (Fisher's E. T.)
GPC	<i>S. epidermidis</i>	1	3	2	
	<i>E. faecalis</i>	3			
	<i>E. faecium</i>	1			
	Sub total	5	3	2	
Yeast		2	1	2	
Total		7	4	4	
Incidence* (%)		5/31 (16)	4/28 (14)	4/26 (15)	p=1.000

*No. of patients in whom strains appeared/No. of patient evaluated

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 13. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (U test)
PZFX-300	31	16	10	3	2	26/31 (84)	$T=0.075$ $p=0.940$
PZFX-600	28	15	9		4	24/28 (86)	
OFLX	26	15	6	3	2	21/26 (81)	

*No. of (Excellent+Good) /No. of patients evaluated

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

薬に特異的な中枢神経症状（めまい，ふらふら感，頭痛のほか不眠，眠気，痙攣）⁶⁾ および光線過敏性が報告されており，これらの副作用の少ない薬剤の開発が期待されている。

今回開発された PZFX は，強い抗菌活性を有し，経

口投与により既存のニューキノロン薬に比べて速やかに高い血中濃度が得られた後速やかに低下し，尿中に高い濃度で排泄される。また，動物実験では脳内移行性が低く，かつ非ステロイド性抗炎症剤併用時においても痙攣誘発作用が非常に弱いことが示唆されてい

る¹⁾。

今回、複雑性尿路感染症を対象に PZFX の至適用量を検討する目的で、体内動態や抗菌スペクトルが比較的類似している OFLX を対照薬として、群間比較試験を実施した。投与期間は PZFX が経口剤で外来患者を対象にしていることより、同一担当医師の観察が可能な 7 日間投与を設定した。その結果、初診以後来院しない症例がなく脱落症例を防ぐためにも 7 日間投与が適当であると考えられた。

総合臨床効果は、PZFX-300 群で 84 % (26/31 例)、PZFX-600 群で 89 % (25/28 例)、OFLX 群で 77 %

(20/26 例) の有効率を示した。

さきに、著者らは本試験と患者条件がほぼ同様である temafloxacin の比較試験において OFLX の有効率を 78.1 % と報告したが⁷⁾、この結果は本試験の結果とほぼ同等であることから、本試験の検討はほぼ妥当な成績であると思われた。また、PZFX の一般臨床試験での全国集計の成績をみると、UTI 基準による複雑性尿路感染症に対する有効率は 1 日 300 mg 投与例で 83 % (85/103 例)、1 日 600 mg 投与例で 79 % (83/105 例)¹⁾ と、有効率に用量依存性は認められないが本試験の成績とほぼ近似していたことから、本試験の検討はほぼ妥当な成績と考えられた。

細菌学的効果（消失率）は PZFX-300 群で 87 % (41/47 株)、PZFX-600 群で 90 % (35/39 株) と 2 群間に有意差は認められなかったが、MIC と消失率の関係をみると PZFX-300 群では 80 % 以上の消失率を示す MIC は 1.56 μ g/ml 以下に対し、PZFX-600 群では 6.25 μ g/ml 以下と、用量依存性が認められた。

担当医判定による臨床効果は PZFX-300 群で 84 % (26/31 例)、PZFX-600 群で 86 % (24/28 例)、OFLX 群で 81 % (21/26 例) の有効率を示し、委員会判定の結果とほぼ同様の結果であった。

一方、副作用は PZFX-300 群に 6 % (2/36 例) 発現したが、PZFX-600 群には認められなかった (0/39 例)。また、臨床検査値の異常変動は、PZFX-300 群および PZFX-600 群には認められなかった。

なお本報告では PZFX の 2 群間の統計解析についてのみ記載したが、参考のため 3 群間比較も行ったが 3 群間に有意差は認められなかった。

以上より、カテーテル非留置の外来患者の複雑性尿路感染症に対する本剤の用量は 1 日 300 mg 分 3 で十分に治療可能と考えられた。しかし入院患者、前立腺

Table 14. Side effects

Symptom	PZFX-300	PZFX-600	OFLX	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (Fisher's E. T.)
Lisp	1*			
General malaise	1*			
Stomach discomfort	1			
Nausea			1	
Both legs pain			1	
Incidence** (%)	2/36 (6)	0/39 (0)	2/33 (6)	p=0.227

*The same patient

**No. of patients with side effects/No. of patients evaluated

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 15. Laboratory adverse reactions

Abnormal findings	PZFX-300	PZFX-600	OFLX
RBC ↓			1*
Hb ↓			1*
Ht ↓			1*
Incidence** (%)	0/36 (0)	0/37 (0)	1/32 (3)

*The same patient

**Patients with abnormal values/No. of patients evaluated

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 16. Overall safety by doctors in charge

Treatment group	No. of patients	Safe	Nearly safe	Slight problem with safety	Problem with safety	Safety rate* (%)	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (U test)
PZFX-300	36	34	1	1		35/36 (97)	T=1.424 p=0.154
PZFX-600	37	37				37/37 (100)	
OFLX	32	29	2	1		31/32 (97)	

*No. of (Safe + Nearly safe) / No. of patients evaluated

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 17. Usefulness as evaluated by doctors in charge

Treatment group	No. of patients	Scale (mm)						≥60 mm (%)	Statistical test (PZFX 300 vs 600) (U test)
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0	Mean ± SD		
PZFX-300	31	21	6	2	2		82.4 ± 20.9	27/31 (87)	T=0.107 p=0.915
PZFX-600	26	18	3	2	1	2	79.9 ± 27.7	21/26 (81)	
OFLX	27	17	7		1	2	79.6 ± 25.9	24/27 (89)	

PZFX: pazufloxacin, OFLX: ofloxacin

術後感染症およびカテーテル留置の患者の複雑性尿路感染症の場合は、高い MIC を示す菌株まで消失し得る 1 日 600 mg 分 3 の投与量でより確実な臨床効果が得られるものと推定された。これらのことから本剤の至適用量幅は 1 日 300~600 mg 分 3 と考えられた。

文 献

- 1) 熊澤淨一, 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) 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
- 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 29: 76~79, 1981
- 4) 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
- 5) 厚生省薬務局新医薬品課長通知 (薬新薬第 20 号, 平成 4 年 3 月 4 日付): 臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて。
- 6) 野崎正勝: 中枢神経系への影響。キノロン薬 (上田泰, 他), 336~343, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 7) 熊澤淨一, 他: 複雑性尿路感染症に対する tema-floxacin と ofloxacin の二重盲検法による比較試験。Chemotherapy 41 (S-5): 593~608, 1993

A dose-finding study of pazufloxacin in complicated urinary tract infections

Joichi Kumazawa¹⁾, Tetsuro Matsumoto¹⁾, Sadao Kamidono²⁾, Soichi Arakawa³⁾, Hiroyuki Ohmori⁴⁾, Hiromi Kumon⁵⁾, Ariaki Nagayama⁴⁾ and Nobuya Ogawa⁵⁾

¹⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

²⁾Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

³⁾Department of Urology, Medical School, Okayama University

⁴⁾Department of Microbiology, School of Medicine, Fukuoka University

⁵⁾Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

A dose-finding study on pazufloxacin (PZFX), a new quinolone antibacterial agent, was conducted to determine the optimal dose of PZFX using ofloxacin (OFLX) as the active control for treatment of complicated urinary tract infections without indwelling catheters and a history of prostatectomy. PZFX was orally administered at doses of 100 mg t. i. d. (PZFX-300 group) and 200 mg t. i. d. (PZFX-600 group) for 7 days, while OFLX was given at a dose of 200 mg t. i. d. (OFLX group). The clinical efficacy of the drug was evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee.

1) Of a total number of 108 patients (36 in the PZFX-300 group, 39 in the PZFX-600 group and 33 in the OFLX group), 85 patients (31, 28 and 26 in the PZFX-300, PZFX-600 and OFLX groups, respectively) were evaluated for clinical efficacy.

2) The overall clinical efficacy rates were 84% (26/31), 89% (25/28) and 77% (20/26) in the PZFX-300, PZFX-600 and OFLX groups, respectively.

3) Bacteriological elimination rates of isolated bacteria were 87% (41/47), 90% (35/39) and 82% (32/39) in the PZFX-300, PZFX-600 and OFLX groups, respectively.

4) Adverse drug reactions were found in 2 cases (6%) out of 36 cases in the PZFX-300 group and in 2 cases (6%) out of 33 cases in the OFLX group, and there were no adverse reactions in the PZFX-600 group. Abnormal laboratory changes were found in 1 case (3%) of 32 cases in the OFLX group. However none of the adverse reactions were serious.

5) The rates of usefulness as determined by the presiding doctors, were 87% (27/31), 81% (21/26) and 89% (24/27) in the PZFX-300, PZFX-600 and OFLX groups, respectively. There was no significant difference in the overall clinical efficacy, bacteriological response and safety between PZFX-300 and PZFX-600 groups. From the above results, our conclusion is that the range of optimal daily dose of PZFX in the treatment of complicated urinary tract infections is 300~600 mg/day (3 divided doses).