

## 複雑性尿路感染症に対する T-3262(tosufloxacin tosilate) と norfloxacin の比較検討

河 田 幸 道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室\*

熊 本 悦 明

札幌医科大学泌尿器科学教室

土 田 正 義

秋田大学医学部泌尿器科学教室

阿 曾 佳 郎

東京大学医学部泌尿器科学教室

町 田 豊 平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

北 川 龍 一

順天堂大学医学部泌尿器科学教室

河 村 信 夫・大 越 正 秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

中 村 武 夫

富山県立中央病院泌尿器科

神 田 静 人

富山市民病院泌尿器科

酒 井 晃

富山赤十字病院泌尿器科

片 山 喬

富山医科薬科大学泌尿器科学教室

田 島 惇

浜松医科大学泌尿器科学教室

名 出 頼 男

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室

鈴 木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

川 村 壽 一

三重大学医学部泌尿器科学教室

清 水 保 夫

福井医科大学泌尿器科学教室

吉 田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

守 殿 貞 夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘 之・公 文 裕 巳

岡山大学医学部泌尿器科学教室

田 中 啓 幹

川崎医科大学泌尿器科学教室

碓 井 亞

広島大学医学部泌尿器科学教室

宮 川 征 男

鳥取大学医学部泌尿器科学教室

黒 川 一 男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

藤 田 幸 利

高知医科大学泌尿器科学教室

熊 澤 淨 一・尾 形 信 雄

九州大学医学部泌尿器科学教室

江 藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

大 井 好 忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

上 野 一 恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学教室

(昭和 63 年 11 月 10 日受付)

新しく開発された新キノロン剤 T-3262 (tosufloxacin tosilate) の、複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、norfloxacin(NFLX)を対照薬とした二重盲検比較を行なった。

T-3262 は1回 150 mg を1日3回、NFLX は1回 200 mg を1日4回、いずれも5日間経口投与した後、UTI 薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。

T-3262 投与群の 129 例、NFLX 投与群の 124 例について臨床効果を判定したが、両群の背景因子には有意差を認めなかった。総合有効率は T-3262 投与群で 79.1% と、NFLX 投与群における 66.1% より有意に高かった。また、細菌消失率も T-3262 投与群では 218 株中 90.8% と、NFLX 投与群における 197 株中の 82.7% より有意に高く、これはグラム陽性菌の消失率に関して有意差が認められたためと考えられた。

副作用の発現頻度は、T-3262 投与群で 0.6%、NFLX 投与群で 1.3% と、ともに低率であり、また臨床検査の異常値発現頻度に関しても両群間に差を認めなかった。

これらの成績から、T-3262 は複雑性尿路感染症の治療に際して有用性の高い薬剤と考えられ、特に外来症例、カテーテル非留置症例に投与した時に最もすぐれた効果を発揮すると考えられた。

**Key words:** T-3262 (tosufloxacin tosilate), 複雑性尿路感染症, 二重盲検比較, Norfloxacin

T-3262 (tosufloxacin tosilate) は富山化学工業総合研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌薬で<sup>1)9)</sup>、Fig.1 に示した構造式を持つ。本剤はグラム陽性、陰性菌のいずれをもカバーする広い抗菌スペクトルを持ち、尿路感染症の原因菌として頻度の高い *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* など、大部分の尿路感染菌に対して従来の新キノロン剤と同等またはそれ以上の抗菌活性を示すが、特にグラム陽性菌に対する抗菌力が増強している点が本剤の特徴と考えられている<sup>9)</sup>。

一方、本剤は経口投与後、主として腎より排泄され、8時間までの尿中回収率は30~40%と報告されている<sup>9)</sup>。

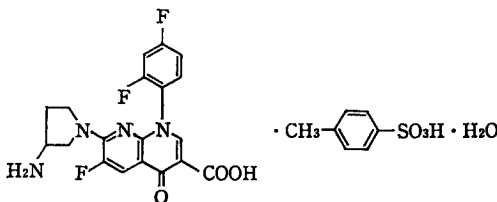
これらのことから本剤は複雑性尿路感染症に対してその有効性が期待され、事実、一般臨床試験における全国集計成績でも、UTI 薬効評価基準の条件に合致した複雑性尿路感染症 446 例中総合有効率は75.1%、細菌学的効果は664株中84.0%と報告されている<sup>9)</sup>。

そこでT-3262の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、norfloxacin (NFLX) を対照薬とした二重盲検法による比較を行なった。

### I. 対象および検討方法

#### 1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者条件はUTI 薬効評価基準(第3版)<sup>9)</sup>に従い、5コ/hpf以上の膿尿と10<sup>4</sup>コ/ml以上の細菌尿を有する16歳以上の症例とした。これらの症例は昭和62年



(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate  
 $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$   
 MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262

8月から同年12月までの間に、全国56か所の共同研究施設を受診した症例であり、いずれも本検討の実施にあたり十分な説明を行ない、同意が得られた症例である。

#### 2. 供用薬剤

検討薬剤として1錠中にT-3262を150mg含有する錠剤を、また対照薬剤として1錠中にNFLXを100mg含有する錠剤(杏林製薬株式会社提供)を用いた。対照薬剤としてNFLXを選んだ理由は、T-3262と同系統の新キノロン剤の中で最も早く本邦で市販され、各科領域の感染症の治療に対して多くの実績をもつ抗菌剤としての評価を得ており、また尿路感染症の治療に関しても、その薬効と安全性に対する評価が一定していること、最近行なわれた尿路における新キノロン剤の比較試験<sup>10,11)</sup>では、いずれも対照薬剤としてNFLXが用いられていることなどによる。

両剤は外観が異なり、また投与回数もT-3262は1日3回、NFLXは1日4回と異なるため、それぞれの薬剤と外観がまったく同一なplacebo錠を準備し、Fig.2のようにT-3262を投与する群にはT-3262の実薬とNFLXのplaceboが、NFLXを投与する群にはNFLXの実薬とT-3262のplaceboが投与されるように組み合わせ、さらにT-3262投与群の就寝前投与分は、T-3262のplaceboとNFLXのplaceboを組み合わせることにより、二重盲検法としての適格性を確保した。

1回投与分の薬剤を1包とし、4包を1日分として、

Treatment group	Morning	Noon	Evening	Night
T-3262	● ○ ○	● ○ ○	● ○ ○	○ ○ ○
NFLX	○ ● ●	○ ● ●	○ ● ●	○ ● ●

● T-3262(150mg tablet)      ● NFLX(100mg tablet)

○ T-3262 placebo              ○ NFLX placebo

Fig. 2. Dosage schedule

投薬用5日分と保存用1日分の合計24包を1症例分として1箱に収め、薬剤名として「T-NFU」と表示し、組番号を付した。薬剤の割付けはあらかじめコントローラー(中島光好)が無作為に行ない、組毎にセットして各研究参加施設に送付したが、キーテーブルは検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の含量試験は薬剤の割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、臨床検討開始前と終了後の2回、星薬科大学薬剤学教室(主任:永井恒司教授)に依頼し、吸光度測定法により行なった。

### 3. 投与方法

T-3262は1回150mgを毎食後に1日3回、またNFLXは1回200mgを1日4回、毎食後と就寝前に投与した。したがって1日投与量はT-3262が450mg、NFLXが800mgとなるが、このような投与量を設定した理由は、NFLXに関しては複雑性尿路感染症に対する通常投与量が1日800mgであり、最近NFLXを対照薬として行なわれた複雑性尿路感染症の比較試験でも、いずれもこの投与量が用いられていること、T-3262に関しては、一般臨床試験における複雑性尿路感染症に対する有効率が、300mg投与例で82例中70.7%、450mg投与例で248例中75.4%、600mg投与例で75例中77.3%であり、また細菌学的効果も300mg投与例で145株中83.4%、450mg投与例で343株中84.5%、600mg投与例で118株中83.1%と、1日450mg投与例の成績は300mg投与例より若干高いが、600mg投与例とはほとんど差がないこと<sup>9)</sup>、一方副作用の発現率は300mg投与例で3.1%、450mg投与例で3.5%、600mg投与例で4.9%と、450mg投与例における副作用の発現率は300mg投与例とほぼ同等であるが、600mg投与例よりは若干低いこと<sup>12)</sup>、さらに、尿路感染症の多くの菌種に対するT-3262のMICはNFLXのそれより若干低いのに対し、尿中排泄率はT-3262の方が若干高いため、複雑性尿路感染症に対するT-3262の1日投与量はNFLXより少量でも充分と考えられたことなどによる。

なお、投薬期間はUTI薬効評価基準に従い5日間とした。

### 4. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査、尿培養を行ない、UTI薬効評価基準(第3版)に従い、総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。この場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例などは除外症例とし、また規定どおりに投薬や所定の検査が行なわれなかった症例などは脱落症例とし、いずれも臨床効果の判定からは除外した。これらの除外、脱落の判定、また完全に検討条件を満たした症例

における臨床効果の判定は、研究代表者(河田幸道)、コントローラー、細菌学的検討担当者(上野一恵)、および共同研究者の中から選ばれた5名の委員(斎藤功、鈴木恵三、酒井晃、公文裕己、尾形信雄)から成る効果判定委員会において開鍵前に行なった。

またUTI薬効評価基準による判定とは別に、治療担当医が独自の基準で判定した臨床効果についても検討したが、この場合は著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定することとした。

### 5. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌はすべてdip-slide法(ウリカルト使用)により分離し、各施設において24時間培養後に菌数を判定し、菌数判定後ただちに岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定およびMICの測定に供した。MICは日本化学療法学会標準法<sup>13)</sup>に従い、T-3262、NFLXおよびofloxacin(OFLX)のMICを測定した。

### 6. 副作用および概括安全度

副作用は除外、脱落例を含め、検討可能なすべての症例について自・他覚的副作用と臨床検査値におよぼす影響について検討した。副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、UTI薬効評価基準に従い投与薬剤との関連性を治療担当医が「明らかに関係あり」から「関係なし」に至る5段階に判定した。

また、臨床検査の主要項目についての検討がなされた症例については、治療担当医が自・他覚的副作用および臨床検査値の推移から、投与薬剤の安全性を総合的に「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段階に判定した。

### 7. 有用性

治療効果と概括安全度の評価が可能であった症例については、治療担当医が両者を勘案して投与薬剤の有用性を判定した。有用性の判定には一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ10cmのアナログスケールの適切な位置に印をつける方法を用いた。

### 8. 開鍵

臨床検討期間終了後ケースカードを回収し、記載内容を確認した後、効果判定委員会において除外および脱落の判定を行ない、また完全に検討条件を満たした症例については、UTI薬効評価基準に従って臨床効果の判定を行なった。これらの判定に対する治療担当医の異議がないことを確認した上で、研究参加者立ち合いのもとにコントローラーがキーテーブルを開いた。

### 9. 統計的解析

開鍵後の資料の解析はコントローラーが責任を持って行なったが、解析はノンパラメトリック法に基いて、YATESの修正を用いた $\chi^2$ 検定法、FISHERの直接確

Table 1. Patients studied

Patient	T-3262	NFLX	$\chi^2$ test
Total number of patients	155	156	
No. of patients excluded	20	24	NS
No. of drop-out patients	6	8	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	129	124	
No. of patients evaluated for global safety	127	125	NS
No. of patients evaluated for clinical efficacy	110	101	NS

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out

	Reason	T-3262	NFLX	$\chi^2$ test
Exclusion	Pyuria less than 5 WBCs/hpf	1	1	NS
	Negative urine culture	6	7	
	Bacteriuria less than $10^4$ bacteria/ml	5	5	
	Infection due to fungi	8	10	
	Pretreatment with NFLX	0	1	
	sub-total	20	24	
Drop-out	Discontinued due to side effect	0	1	NS
	Insufficient examination	4	2	
	Violation of protocol	2	5	
	sub-total	6	8	
Total		26	32	NS

率計算法, MANN-WHITNEY のU検定法を用いた。この場合, 危険率は両側危険率を採用し, 危険率5%以下を有意水準と考えた。

## II. 成 績

### 1. 供用薬剤の適合性

臨床検討開始前と終了後の2回にわたって行なわれた両剤の含量試験成績は, 表示力価に対し T-3262 は開始前が 100.2%, 終了後が 98.9%, NFLX は開始前が 101.2%, 終了後が 101.0% であり, 両剤とも基準に合致するものであった。また placebo 錠は外観上実薬と識別不能であり, 両剤型とも実薬をまったく含有していないことが確認された。

### 2. 検討症例数

薬剤の投与が行なわれた症例は全体で 311 例であるが, Table 1 のように除外と判定された症例が 44 例, 脱落と判定された症例が 14 例あり, これらを除く T-3262 投与群の 129 例と, NFLX 投与群の 124 例について背景因子の検討および臨床効果の判定が行なわれた。

概括安全度は, 臨床検査の主要項目が実施されていない症例など 59 例を除く T-3262 投与群の 127 例, NFLX 投与群の 125 例に, また有用性は, 臨床効果または概括安全度のいずれか, またはいずれもが判定できなかった 100 例を除く T-3262 投与群の 110 例, NFLX 投与群の 101 例について検討された。

臨床効果の判定から除外または脱落となった理由は Table 2 のように, 除外理由としては真菌感染例が最も多く, ついで菌陰性例, 菌数不足例などが多かった。また脱落理由としては所定の検査が所定の時期に実施されていない症例や, 規定どおりに投薬されなかった症例などが多かった。

### 3. 背景因子

各種の背景因子を検討した成績を一括して Table 3 に示したが, いずれの因子についても両群間に有意差を認めず, 検討薬剤が経口剤であるため, カテーテル留置症例は全体の 11.1% と少なく, また外来症例が約 2/3 を占めていた。

原因菌分布も Table 4 のように両群間に差を認めず,

Table 3. Background characteristics

Item	Category	No. of patients		$\chi^2$ test
		T-3262	NFLX	
Sex	male	82	85	NS
	female	47	39	
Age (years)	~29	4	3	NS
	30~39	3	4	
	40~49	8	9	
	50~59	20	15	
	60~69	32	35	
	70~79	46	44	
	80~	16	14	
Type of infection (UTI grouping)	group 1	6	5	NS
	monomicrobial group 2	5	5	
	infection group 3	11	18	
	group 4	49	49	
	polymicrobial group 5	8	9	NS
	infection group 6	50	38	
Grade of pyuria	±	0	0	NS
	+	9	4	
	⦿	32	34	
	⦿	31	43	
Symptom	with	56	59	NS
	without	73	65	
Status	out-patient	88	85	NS
	in-patient	41	39	

両群ともに菌種の分布は多岐にわたっているが、その中では *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* などが比較的多く認められた。

原因菌に対する T-3262 と NFLX の MIC は T-3262 投与群から分離された 218 株中の 209 株, NFLX 投与群から分離された 197 株中の 185 株について測定されたが, Fig. 3 のように T-3262 の MIC 分布 (A : C), NFLX の MIC 分布 (B : D) のいずれに関しても両薬剤投与群間に有意差を認めなかった。

これ以外にも体重, 基礎疾患の種類, 菌数, 前投薬の有無, 腎機能などについても比較したがいずれも両群間に差を認めず, これらの結果から両群はほぼ対等な集団であり, したがって両群の比較可能性は充分と考えられた。

#### 4. 分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく, 投薬前の尿中より分離され, MIC が測定された 394 株に対する T-3262, NFLX,

OFLX の MIC を比較すると, Fig. 4 のように全体として T-3262 の MIC が有意にすぐれており, 平均して NFLX とは 2.4 管, OFLX とは 1.6 管の差が認められた。これを主要菌種毎に比較すると Table 5 のように, いずれの菌種に対しても T-3262 の MIC が NFLX, OFLX よりすぐれていたが, この傾向は特にグラム陽性菌において著明であった。

#### 5. 臨床効果

##### 1) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果は Table 6 のように, T-3262 投与群の 129 例では著効 64 例 (49.6%), 有効 38 例 (29.5%), 無効 27 例 (20.9%), NFLX 投与群の 124 例では著効 52 例 (41.9%), 有効 30 例 (24.2%), 無効 42 例 (33.9%) と, 著効, 有効, 無効の 3 段階比較では両群間に有意差を認めなかったが, 著効を含めた有効率 (以下有効率) では T-3262 投与群の有効率が 79.1% と, NFLX 投

Table 4. Organisms isolated from urine

Isolated organism		T-3262 No. of strains (%)	NFLX No. of strains (%)	$\chi^2$ test	
GPB	<i>S. aureus</i>	6 ( 2.8)	4 ( 2.0)	NS	
	<i>S. epidermidis</i>	12 ( 5.5)	6 ( 3.0)		
	<i>Staphylococcus</i> spp.	13 ( 6.0)	9 ( 4.6)		
	<i>E. faecalis</i>	30 (13.8)	24 (12.2)		
	<i>Streptococcus</i> spp.	1 ( 0.5)	3 ( 1.5)		
	other GPB	13 ( 5.9)	5 ( 2.5)		
	sub-total	75 (34.4)	51 (25.9)		
GNR	<i>E. coli</i>	32 (14.7)	32 (16.2)	NS	
	<i>Citrobacter</i> spp.	4 ( 1.8)	7 ( 3.6)		
	<i>K. pneumoniae</i>	11 ( 5.0)	12 ( 6.1)		
	<i>Klebsiella</i> spp.	3 ( 1.4)	3 ( 1.5)		
	<i>Enterobacter</i> spp.	10 ( 4.6)	7 ( 3.6)		
	<i>S. marcescens</i>	13 ( 6.0)	13 ( 6.6)		
	<i>Serratia</i> spp.	3 ( 1.4)	1 ( 0.5)		
	<i>P. mirabilis</i>	7 ( 3.2)	4 ( 2.0)		
	<i>P. vulgaris</i>	2 ( 0.9)	1 ( 0.5)		
	<i>M. morganii</i>	0 ( 0 )	2 ( 1.0)		
	<i>Providencia</i> spp.	0 ( 0 )	3 ( 1.5)		
	<i>P. aeruginosa</i>	25 (11.5)	25 (12.7)		
	<i>Pseudomonas</i> spp.	12 ( 5.5)	6 ( 3.0)		
	<i>X. maltophilia</i>	4 ( 1.8)	3 ( 1.5)		
	<i>Flavobacterium</i> spp.	1 ( 0.5)	6 ( 3.0)		
	<i>Acinetobacter</i> spp.	8 ( 3.7)	5 ( 2.5)		
	<i>Alcaligenes</i> spp.	4 ( 1.8)	9 ( 4.6)		
	<i>Achromobacter</i> spp.	1 ( 0.5)	0 ( 0 )		
	NF-GNR	2 ( 0.9)	3 ( 1.5)		
	other GNR	1 ( 0.5)	4 ( 2.0)		
sub-total	143 (65.6)	146 (74.1)			
Total		218 ( 100 )	197 ( 100 )		

GPB : Gram-positive bacteria

GNR : Gram-negative rods

NF-GNR : glucose non-fermenting Gram-negative rods

与群の 66.1% より有意にすぐれていた。これを UTI 疾患病態群毎に比較した場合、第 2 群以外ではいずれも T-3262 投与群の有効率がよく、特に第 6 群においては有意差が認められ、このため複数菌感染例全体 (第 5 群 + 第 6 群) としても有意差を示した。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係は Table 7 に示したが、膿尿効果では両群間に差を認めないものの、細菌尿効果は T-3262 投与群において有意にすぐれていた。

## 2) 治療担当医が判定した臨床効果

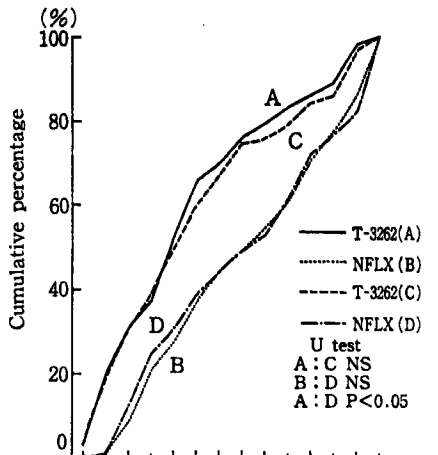
治療担当医がそれぞれ独自の基準で判定した臨床効果は、Table 8 のように両群間に有意差を認めなかった。

### 3) 症状に対する効果

症状を呈した症例における個々の症状に対する効果は Table 9 のように、発熱および頻尿に対しては両群間に差を認めなかったが、排尿痛に対する効果は T-3262 投与群において有意に高かった。

### 4) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 10 のように、T-3262 投与群から分離された 218 株中 198 株 (90.8%), NFLX 投



Treatment group	MIC of	MIC (µg/ml)											Total			
		≤0.0125	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	≥100							
T-3262	T-3262(A)	7	35	23	13	31	28	9	13	7	8	6	6	19	4	209
	NFLX(B)	0	3	15	26	14	20	15	10	11	13	21	14	18	29	
NFLX	T-3262(C)	8	27	22	15	20	19	13	14	2	6	10	3	20	6	185
	NFLX(D)	0	2	21	23	11	15	10	9	7	16	20	8	10	33	

Fig. 3. MIC distributions for clinical isolates

と群から分離された 197 株中 163 株 (82.7%) が消失し、T-3262 投与群において有意に高い細菌消失率が得られた。

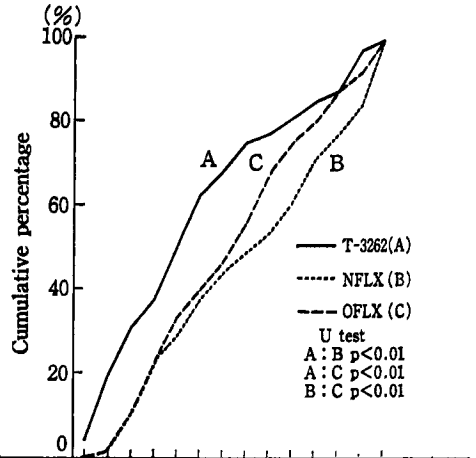
これを菌種毎に比較した場合、T-3262 投与群における *E. faecalis* の消失率が 96.7% と、NFLX 投与群における 75.0% に比べ有意に高く、またグラム陽性菌全体としての消失率も T-3262 投与群において有意に高かったが、グラム陰性菌の消失率に関しては両群間に差を認めなかった。

MIC と細菌学的効果との関係は Table 11 に示したが、T-3262 投与群では、MIC が 6.25 µg/ml 以下では 174 株中 169 株が消失し、消失率は 97.1% と高いが、MIC が 12.5 µg/ml 以上になると 57.1% (35 株中 20 株) と消失率は低下し、この間に有意差 (p<0.01) が認められた。一方、NFLX 投与群では、MIC が 3.13 µg/ml 以下では 95.9% (98 株中 94 株) と高い消失率を示すが、MIC が 6.25 µg/ml 以上になると 70.1% (87 株中 61 株) と消失率が低下し、やはりこの間に有意差 (p<0.01) が認められた。

5) 投薬後出現細菌

投薬後新たに尿中に出現した細菌は Table 12 のように、T-3262 投与群では 129 例中 34 例 (26.4%) から 48 株、NFLX 投与群では 124 例中 47 例 (37.9%) から 60 株が分離されたが、投薬後出現細菌を認めた症例の頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

しかし出現細菌の内訳では両群間に差がみられ、T-



Drug	MIC (µg/ml)	MIC (µg/ml)											Total			
		≤0.0125	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	≥100							
T-3262 (A)	T-3262 (A)	15	62	45	28	51	47	22	27	9	14	16	9	39	10	394
	NFLX (B)	5	36	49	25	35	25	19	18	29	41	22	28	62	394	
	OFLX (C)	7	34	49	43	26	27	36	46	29	20	28	18	31	394	

Fig. 4. MICs of T-3262, NFLX and OFLX for clinical isolates

3262 投与群ではグラム陽性菌の出現頻度が有意に低く、かわってグラム陰性菌および真菌の頻度が相対的に高くなっていった。グラム陰性桿菌の中では、両群ともに *P. aeruginosa* を含み、ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌の頻度が高かった。

6. 副作用および概括安全度

自・他覚的副作用は初診時以降来院しなかった T-3262 投与群の 1 例を除き、他のすべての症例において検討可能であった。副作用の内訳は Table 13 のように、T-3262 投与群では下痢を認めた 1 例 (0.6%)、NFLX 投与群ではかゆみと発疹を呈した 1 例および発熱を認めた 1 例の計 2 例 (1.3%) であり、その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常は Table 14 のように、T-3262 投与群では 133 例中 8 例 (6.0%) に 15 件、NFLX 投与群では 132 例中 6 例 (4.5%) に 9 件認められたが、異常値発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。その内訳は Table 15 のように、両群ともに GOT、GPT の異常が主体であり、またその多くは軽度かつ一過性の変動であった。

自・他覚的副作用および臨床検査の主要項目についての検討が行なわれ、概括安全度を判定し得た症例は T-3262 投与群に 127 例、NFLX 投与群に 125 例あったが、Table 16 のように「ほぼ安全である」以上の症例は T-3262 投与群で 124 例 (97.6%)、NFLX 投与群で 123 例 (98.4%) と両群間に差を認めなかった。



Table 5. MICs of T-3262, NFLX and OFLX for clinical isolates

Organism (n)	T-3262			NFLX			OFLX		
	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (10)	0.05 ~ 12.5	0.20	6.25	0.78 ~ ≥100	12.5	≥100	0.39 ~ 50	1.56	25
<i>S. epidermidis</i> (17)	0.025 ~ 6.25	0.10	6.25	0.39 ~ ≥100	0.78	≥100	0.20 ~ 12.5	0.39	12.5
<i>E. faecalis</i> (54)	0.05 ~ 50	0.39	1.56	3.13 ~ ≥100	12.5	≥100	0.39 ~ ≥100	3.13	25
GFB (120)	0.025 ~ 50	0.39	6.25	0.20 ~ ≥100	12.5	≥100	0.10 ~ ≥100	3.13	25
<i>E. coli</i> (62)	≤0.0125 ~ 12.5	0.025	0.10	0.025 ~ 25	0.10	0.39	0.025 ~ 6.25	0.05	0.20
<i>Citrobacter</i> spp. (11)	0.025 ~ 50	0.39	50	0.025 ~ ≥100	0.78	≥100	0.025 ~ ≥100	0.78	≥100
<i>Klebsiella</i> spp. (28)	0.025 ~ 12.5	0.05	1.56	0.05 ~ 25	0.10	3.13	0.10 ~ 25	0.20	3.13
<i>Enterobacter</i> spp. (17)	0.025 ~ 0.78	0.025	0.39	0.05 ~ 1.56	0.10	0.78	0.10 ~ 1.56	0.10	1.56
<i>Serratia</i> spp. (29)	0.05 ~ ≥100	6.25	50	0.10 ~ ≥100	25	≥100	0.10 ~ ≥100	12.5	≥100
<i>P. mirabilis</i> (9)	0.20 ~ 12.5	0.20	12.5	0.20 ~ 50	0.20	50	0.20 ~ 12.5	0.20	12.5
<i>P. aeruginosa</i> (49)	0.20 ~ ≥100	1.56	≥100	0.39 ~ ≥100	3.13	≥100	0.39 ~ ≥100	6.25	≥100
NF-GNR (4)	≤0.0125 ~ ≥100	≤0.0125	≥100	0.05 ~ 25	0.20	25	0.05 ~ 50	0.05	50
GNR (274)	≤0.0125 ~ ≥100	0.20	50	0.025 ~ ≥100	0.78	≥100	0.025 ~ ≥100	0.78	50
Total (394)	≤0.0125 ~ ≥100	0.20	50	0.025 ~ ≥100	3.13	≥100	0.025 ~ ≥100	1.56	50

Table 6. Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection	Treatment group	No. of (percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)	U test
Monomicrobial infection	Group 1 (indwelling catheter)	T-3262	1	3	2	66.7	NS
		NFLX	2	0	3	40.0	
	Group 2 (post-prostatectomy)	T-3262	0	2	3	40.0	NS
		NFLX	1	4	0	100	
	Group 3 (upper UTI)	T-3262	5	5	1	90.9	NS
		NFLX	11	3	4	77.8	
	Group 4 (lower UTI)	T-3262	35	9	5	89.8	NS
		NFLX	27	10	12	75.5	
sub-total	T-3262	41	19	11	84.5	NS	
NFLX	41	17	19	75.3			
Polymicrobial infection	Group 5 (uncatheterized)	T-3262	1	3	4	50.0	NS
		NFLX	1	1	7	22.2	
	Group 6 (uncatheterized)	T-3262	22	16	12	76.0	p<0.05
		NFLX	10	12	16	57.9	
	sub-total	T-3262	23	19	16	72.4	p<0.05
		NFLX	11	13	23	51.1	
Total	T-3262	64	38	27	79.1	NS*	
	NFLX	52	30	42	66.1		

\* : p<0.05 in overall efficacy rate ( $\chi^2$  test)

Table 7. Relation between effect on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria (%)
	Treatment group					
Eliminated	T-3262	64	7	9	19	90 (69.8)
	NFLX	52				
Decreased	T-3262	2	1	3	3	6 (4.7)
	NFLX	2				
Replaced	T-3262	3	3	4	12	18 (14.0)
	NFLX	3				
Unchanged	T-3262	1	2	6	12	15 (11.6)
	NFLX	5				
Effect on pyuria (%)	T-3262	70 (54.3)	13 (10.1)	19 (15.3)	46 (35.7)	129
	NFLX	60 (48.3)				
Excellent	T-3262	64 (49.6)	U test Effect on bacteriuria : p<0.05 Effect on pyuria : NS			
	NFLX	52 (41.9)				
Moderate	T-3262	38 (29.5)				
	NFLX	30 (24.2)				
Poor	T-3262	27 (20.9)				
	NFLX	42 (33.9)				

Table 8. Clinical assessment by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	U test
T-3262	129	63	37	15	14	77.5	NS
NFLX	124	50	36	15	23	69.4	

Table 9. Effect on subjective symptoms

Symptom	Treatment group	No. of patients	Resolved (%)	Improved (cum. %)	Unchanged	U test
Fever	T-3262	10	8 (80)	0 (80)	2	NS
	NFLX	10	9 (90)	1 (100)	0	
Urinary frequency	T-3262	46	21 (46)	9 (65)	16	NS
	NFLX	46	15 (33)	9 (52)	22	
Pain on micturition	T-3262	32	29 (91)	2 (97)	1	p<0.05
	NFLX	40	27 (68)	5 (80)	8	

Table 10. Bacteriological response

Isolate	T-3262			NFLX			Fisher's test	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
GPB	<i>S. aureus</i>	6 (100.0)		4	2 (50.0)	2	NS	
	<i>S. epidermidis</i>	12 (100.0)		6	4 (66.7)	2	NS	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	13 (100.0)		9	7 (77.8)	2	NS	
	<i>Streptococcus</i> spp.	1 (100.0)		3	3 (100.0)		NS	
	<i>E. faecalis</i>	30 (96.7)		24	18 (75.0)	6	P<0.05	
	<i>Enterococcus</i> spp.	6 (83.3)		0				
	other GPB	7 (85.7)		5	5 (100.0)		NS	
	sub-total	75 (96.0)		51	39 (76.5)	12	P<0.01*	
	GNR	<i>E. coli</i>	32 (100.0)		32	31 (96.9)	1	NS
		<i>Citrobacter</i> spp.	4 (50.0)		7	6 (85.7)	1	NS
<i>K. pneumoniae</i>		11 (90.9)		12	11 (91.7)	1	NS	
<i>Klebsiella</i> spp.		3 (100.0)		3	3 (100.0)		NS	
<i>Enterobacter</i> spp.		10 (100.0)		7	7 (100.0)		NS	
<i>S. marcescens</i>		13 (76.9)		13	9 (69.2)	4	NS	
<i>Serratia</i> spp.		3 (66.7)		1	1 (100.0)		NS	
<i>P. mirabilis</i>		7 (100.0)		4	4 (100.0)		NS	
<i>P. vulgaris</i>		2 (100.0)		1	1 (100.0)		NS	
<i>M. morganii</i>		0		2	2 (100.0)			
<i>Providencia</i> spp.		0		3	3 (100.0)			
<i>P. aeruginosa</i>		25 (68.0)		25	15 (60.0)	10	NS*	
<i>Pseudomonas</i> spp.		12 (83.3)		6	6 (100.0)		NS	
<i>X. maltophilia</i>		4 (100.0)		3	2 (66.7)	1	NS	
<i>Flavobacterium</i> spp.		1 (100.0)		6	6 (100.0)		NS	
<i>Acinetobacter</i> spp.		8 (100.0)		5	3 (60.0)	2	NS	
<i>Alcaligenes</i> spp.		4 (100.0)		9	7 (77.8)	2	NS	
<i>Achromobacter</i> spp.		1 (100.0)		0				
NF-GNR		2 (100.0)		3	3 (100.0)		NS	
other GNR		1 (100.0)		4	4 (100.0)		NS	
sub-total	143 (88.1)		146	124 (84.9)	22	NS*		
Total	218 (90.8)		197	163 (82.7)	34	P<0.06*		

\* :  $\chi^2$  test



Table 11-2. Relation between MIC and bacteriological response (No. of strains eradicated/No. of strains isolated)

Isolate	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											Not done	Total			
		$\leq 0.0125$	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5			25	50	$\geq 100$
<i>P. vulgaris</i>	T-3262					2/2											2/2
	NFLX				1/1												1/1
<i>M. morgani</i>	T-3262																
	NFLX	1/1														1/1	2/2
<i>Providencia</i> spp.	T-3262																
	NFLX		1/1	1/1	1/1		1/1										3/3
<i>P. aeruginosa</i>	T-3262				4/4	4/4	3/3	2/2	0/1	1/1		1/1	0/4	1/4	1/1		17/25
	NFLX				4/5	2/3	2/2	3/4	0/3	1/1	1/1	0/1	0/1	2/5			15/25
<i>Pseudomonas</i> spp.	T-3262			1/1	4/4				1/1	1/1	1/2	2/3					10/12
	NFLX				1/1				1/1	1/1	1/1	1/1				2/2	6/6
<i>X. maltophilia</i>	T-3262				1/1		3/3										4/4
	NFLX								1/1				1/1				2/3
<i>Flavobacterium</i> spp.	T-3262								1/1								1/1
	NFLX								1/1				2/2	2/2	1/1		6/6
<i>Acinetobacter</i> spp.	T-3262	2/2	4/4														8/8
	NFLX							1/1	1/2	1/1			0/1				3/5
<i>Alcaligenes</i> spp.	T-3262												4/4				4/4
	NFLX								1/1				6/7				7/9
<i>Achromobacter</i> spp.	T-3262								1/1								1/1
	NFLX																
NF-GNR	T-3262	1/1				1/1											2/2
	NFLX		1/1							1/1							3/3
Other GNR	T-3262																1/1
	NFLX										2/2		1/1				4/4
sub-total	T-3262	7/7	31/31	13/13	6/6	16/16	11/12	7/7	6/6	1/3	4/5	4/5	3/5	9/16	1/4	7/7	136/143
	NFLX	2/2	21/21	23/23	10/10	8/9	7/8	7/7	4/6	5/9	6/7	5/6	6/8	15/22	5/8		124/146
Total	T-3262	7/7	35/35	23/23	13/13	31/31	26/28	9/9	13/13	5/7	7/8	4/6	4/6	11/19	1/4	9/9	198/218
	NFLX	2/2	21/21	23/23	11/11	14/15	9/10	9/9	5/7	11/16	15/20	5/8	7/10	23/33	8/12		163/197

Table 12. Strains appearing after treatment

Isolated organism		No. of strains (%)		$\chi^2$ test
		T-3262	NFLX	
GPB	<i>S. aureus</i>		2 ( 3.3)	p<0.05
	<i>S. epidermidis</i>	1 ( 2.1)	2 ( 3.3)	
	Coag. (-) <i>S. aureus</i>		3 ( 5.0)	
	<i>S. cohnii</i>		1 ( 1.7)	
	<i>S. haemolyticus</i>	2 ( 4.2)	3 ( 5.0)	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	5 (10.4)	6 (10.0)	
	<i>E. faecalis</i>	2 ( 4.2)	5 ( 8.3)	
	<i>E. faecium</i>	1 ( 2.1)		
	<i>Enterococcus</i> spp.		1 ( 1.7)	
	other GPB	1 ( 2.1)	5 ( 8.3)	
sub-total		12 (25.0)	28 (46.7)	
GNR	<i>E. coli</i>	1 ( 2.1)	1 ( 1.7)	NS
	<i>S. marcescens</i>	3 ( 6.3)	2 ( 3.3)	
	<i>S. liquefaciens</i>		3 ( 5.0)	
	<i>M. morgani</i>	1 ( 2.1)		
	<i>P. aeruginosa</i>	3 ( 6.3)	3 ( 5.0)	
	<i>P. putida</i>	2 ( 4.2)		
	<i>P. fluorescens</i>	1 ( 2.1)		
	<i>P. cepacia</i>		2 ( 3.3)	
	<i>P. acidovorans</i>	1 ( 2.1)		
	<i>X. maltophilia</i>		1 ( 1.7)	
	<i>F. odoratum</i>	2 ( 4.2)		
	<i>F. indologenes</i>	1 ( 2.1)		
	<i>A. calcoaceticus</i>	1 ( 2.1)	3 ( 5.0)	
	<i>A. faecalis</i>	3 ( 6.3)	2 ( 3.3)	
	<i>A. xylosoxidans</i>	1 ( 2.1)	1 ( 1.7)	
	<i>A. dentrificans</i>	1 ( 2.1)	1 ( 1.7)	
	NF-GNR	1 ( 2.1)	1 ( 1.7)	
other GNR		3 ( 5.0)		
sub-total		22 (45.8)	23 (38.3)	
Yeast		14 (29.2)	9 (15.0)	NS
Total		48 (100)	60 (100)	
Patient with strains appearing after treatment (%)		34/129 (26.4%)	47/124 (37.9%)	NS

GPB : Gram-positive bacteria

GNR : Gram-negative rods

NF-GNR : glucose non-fermenting Gram-negative rods

## 7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して治療担当医が有用性を判定したが、担当医が有用性を判定した症例のうち、UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定が可能であり、しか

も臨床検査の主要項目についての検討が可能であった症例を対象とした。

その結果、T-3262 投与群の 110 例、NFLX 投与群の 101 例について検討がなされたが、Fig. 5 のように

Table 13. Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Type of reaction	Date of appearance	Administration	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	FISHER'S test
T-3262	F	51	diarrhoea	2nd day	continued	+	definite	1/154 (0.6%)	NS
NFLX	F	76	pruritus	starting day	discontinued	+	possible	2/156 (1.3%)	
			rash	2nd day	discontinued	##	possible		
	M	69	fever	3rd day	continued	+	possible		

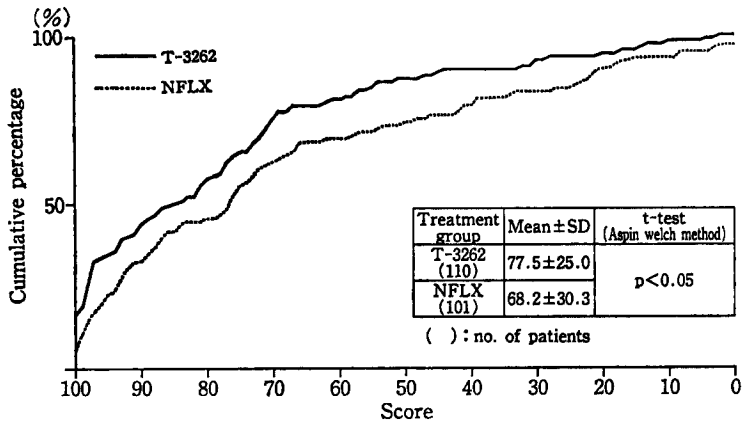


Fig. 5. Clinical values

T-3262 投与群に対して有意に高い評価が与えられ、これを数値で示すと平均値は T-3262 投与群では 77.5 ± 25.0, NFLX 投与群では 68.2 ± 30.3 であった。

III. 考 察

1. 尿路分離菌に対する MIC について

今回の検討で投与前の尿中より分離された細菌の種類は 20 菌種以上におよび、尿路感染症の原因となり得る可能性のある菌種のほとんどが含まれていたと考えてよいと思われる。分離頻度として特に高率であった菌種は認められず、最も高率に認められた *E. coli* でも 15% に過ぎなかった。また *P. aeruginosa* が 12%, *S. marcescens* が 6% 認められ、さらに各種のブドウ糖非酵酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) もかなり分離されていたが、これは入院症例が約 1/3 程度含まれていたことが影響したためと思われる。

これらの分離菌の内 394 株について T-3262, NFLX, OFLX の MIC が測定されたが、これを全体としてみた場合、T-3262 の MIC は NFLX, OFLX のいずれよりもすぐれていた。また菌種別にみた場合にも、ほとんどの菌種に対して T-3262 の MIC が

NFLX, OFLX のそれよりもすぐれていたが、この傾向は特にグラム陽性菌において著明であった。

これらのことから尿路感染菌に対する T-3262 の抗菌力は、グラム陰性菌に対しては NFLX, OFLX よりややすぐれ、グラム陽性菌に対しては明らかにすぐれているということができよう。

2. 臨床効果について

今回得られた T-3262 投与群の総合有効率は 79.1% と、NFLX 投与群における 66.1% の有効率より有意に高かった。これまでに報告されている NFLX の複雑性尿路感染症に対する臨床効果としては、NFLX 開発時の一般臨床試験の全国集計成績<sup>14)</sup>で 381 例中有効率 69.6%、同じく比較試験<sup>15)</sup>における 128 例中 71.1%、また、最近 NFLX を対照薬として ciprofloxacin との比較<sup>10)</sup>を行なった際の 5 日目判定における 34 例中 67.6%、7 日目判定における 121 例中 66.9%、NY-198 との比較試験<sup>11)</sup>の際の 127 例中 59.1% などがある。背景因子の相違なども考えられるため一概には比較できないが、これらの成績がいずれも UTI 薬効評価基準により判定されたものであることを考慮すると、今回得られた



Table 14-1. Changes in laboratory test results

Item	Total	Definite	Probable	Possible	Sub-total	Unlikely	Definitely not	Sub-total	Unchanged	Improved
RBC	T 129 N 129				( ( %)	1	1	1 ( 0.8%) 1 ( 0.8%)	128 ( 99.2%) 125 ( 96.9%)	( 3 ( 2.3%)
Hb	T 130 N 129				( ( %)	1	1	1 ( 0.8%) 1 ( 0.8%)	128 ( 98.5%) 125 ( 96.9%)	1 ( 0.8%) 3 ( 2.3%)
Ht	T 129 N 129				( ( %)		1	( 1 ( 0.8%)	129 (100.0%) 125 ( 96.9%)	( 3 ( 2.3%)
WBC	T 130 N 129				( ( %)	2	1	3 ( 2.3%) 2 ( 1.6%)	113 ( 86.9%) 115 ( 89.1%)	14 ( 10.8%) 12 ( 9.3%)
Baso	T 43 N 42				( ( %)			( ( %)	43 (100.0%) 42 (100.0%)	( ( %)
Eosino	T 47 N 45		1	2	1 ( 2.1%) 2 ( 4.4%)	1		( 1 ( 2.2%)	45 ( 95.7%) 42 ( 93.3%)	1 ( 2.1%) ( %)
Neutro	T 43 N 42				( ( %)	1		1 ( 2.3%) ( %)	38 ( 88.4%) 39 ( 92.9%)	4 ( 9.3%) 3 ( 7.1%)
Lymph	T 45 N 44				( ( %)	1		1 ( 2.2%) ( %)	41 ( 91.1%) 41 ( 93.2%)	3 ( 6.7%) 3 ( 6.8%)
Mono	T 45 N 44				( ( %)			( ( %)	43 ( 95.6%) 44 (100.0%)	2 ( 4.4%) ( %)
Plate	T 123 N 120				( ( %)			( ( %)	121 ( 98.4%) 118 ( 98.3%)	2 ( 1.6%) 2 ( 1.7%)
GOT	T 127 N 127		1	4	5 ( 3.9%) 2 ( 1.6%)	2	1	( 3 ( 2.4%)	120 ( 94.5%) 118 ( 92.9%)	2 ( 1.6%) 4 ( 3.1%)
GPT	T 127 N 126		2	4	6 ( 4.7%) 2 ( 1.6%)	2	1	( 3 ( 2.4%)	118 ( 92.9%) 116 ( 92.1%)	3 ( 2.4%) 5 ( 4.0%)
ALP	T 123 N 119			1	1 ( 0.8%) 1 ( 0.8%)	1	1	2 ( 1.6%) 2 ( 1.7%)	118 ( 95.9%) 116 ( 97.5%)	2 ( 1.6%) ( %)
r-GTP	T N 1			1	( 1 (100.0%)			( ( %)	( ( %)	( ( %)

Table 14-2. Changes in laboratory test results

Item	Total	Definite	Probable	Possible	Sub-total	Unlikely	Definitely not	Sub-total	Unchanged	Improved
d-Bil	32				(%)			(%)	31 (96.9%)	1 (3.1%)
	32				(%)			(%)	31 (96.9%)	1 (3.1%)
t-Bil	47			1	1 (2.1%)	1		(%)	44 (93.6%)	2 (4.3%)
	53				(%)			1 (1.9%)	47 (88.7%)	5 (9.4%)
BUN	128			1	1 (0.8%)	1	1	1 (0.8%)	124 (96.9%)	2 (1.6%)
	127				(%)	2		3 (2.4%)	121 (95.3%)	3 (2.4%)
s-Cr	128			1	(%)	1	1	1 (0.8%)	123 (96.1%)	4 (3.1%)
	128				1 (0.8%)	2		3 (2.3%)	124 (96.9%)	(%)
Protein	66				(%)			(%)	54 (81.8%)	12 (18.2%)
	69				(%)		2	2 (2.9%)	55 (79.7%)	12 (17.4%)
Sugar	64				(%)		1	1 (1.6%)	62 (96.9%)	1 (1.6%)
	67				(%)	1		1 (1.5%)	66 (98.5%)	(%)
Urobi	49				(%)			(%)	49 (100.0%)	(%)
	48				(%)			(%)	48 (100.0%)	(%)
Na	88				(%)			(%)	87 (98.9%)	1 (1.1%)
	87				(%)	1	1	2 (2.3%)	84 (96.6%)	1 (1.1%)
K	88				(%)	1		1 (1.1%)	86 (97.7%)	1 (1.1%)
	87				(%)	2	1	3 (3.4%)	83 (95.4%)	1 (1.1%)
Cl	87				(%)		2	2 (2.3%)	83 (95.4%)	2 (2.3%)
	87				(%)		1	1 (1.1%)	86 (98.9%)	(%)
CRP	23				(%)		2	2 (8.7%)	18 (78.3%)	3 (13.0%)
	17				(%)			(%)	13 (76.5%)	4 (23.5%)
ESR	16				(%)		1	1 (6.3%)	14 (87.5%)	1 (6.3%)
	12				(%)			(%)	11 (91.7%)	1 (8.3%)
No. of patients with aggravated laboratory test results			8/133 (6.0%)	6/132 (4.5%)			12/133 (9.0%)	15/132 (11.4%)		
$\chi^2$ -test			NS	NS			NS			

Table 15. Patients with laboratory adverse reactions

Treatment group	Age	Sex	Items and changes of abnormal values
T-3262	68	M	BUN (18.8 → 28.5)
	29	M	S-GPT (58 → 130)
	75	M	Eosinophils (1% → 9%)
	65	F	S-GOT (53 → 92) S-GPT (42 → 60)
	69	M	S-GOT (35 → 47 → 28*) S-GPT (30 → 51 → 27*)
	74	F	S-GOT (31 → 40 → 23*) S-GPT (32 → 45 → 27*) Total bilirubin (0.4 → 1.2 → 0.7*)
	59	F	S-GOT (167 → 241 → 147*) S-GPT (155 → 226 → 150*)
	52	F	S-GOT (129 → 164) S-GPT (143 → 169) Al-P (290 → 301)
NFLX	72	F	Eosinophils (3% → 13%)
	73	M	S-GPT (13 → 41)
	63	M	S-Cr (1.2 → 1.5)
	74	F	S-GOT (35 → 43)
	69	M	S-GOT (22 → 373 → 276*) S-GPT (22 → 568 → 528*) Al-P (135 → 367 → 403*) γ-GTP (35 → 133)
	66	M	Eosinophils (5% → 18%)

\* : follow-up results.

Table 16. Global safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Somewhat problematic	Problematic	Safety rating (%)	U test
T-3262	127	122	2	3	0	124/127 (97.6%)	NS
NFLX	125	119	4	2	0	123/125 (98.4%)	

NFLX の成績はほぼ妥当なものであったと考えられる。  
 今回の T-3262 の成績を UTI 疾患病態群間で比較すると、カテーテル留置例（第1群+第5群）では14例

中 57.1% と有効率はやや低いが、カテーテル非留置例では115例中 81.7% と高く、経口剤である本剤は、やはりカテーテル非留置症例を対象とした場合にすぐれた

効果を示すものと考えられた。

また、UTI 疾患病態群毎に両剤の効果を比較した場合、カテーテル非留置の複数菌感染例である第6群において有意差が認められたが、この群では複数菌感染の1菌種として *E. faecalis* などのグラム陽性菌が関与することが多いことから、このようなグラム陽性菌に対してNFLX より強い抗菌力を持った T-3262 の特徴が反映されたものと理解される。

今回の検討には入院症例が約 1/3 含まれていたため、T-3262 の効果を外来症例と入院症例とで比較してみると、外来症例 88 例の有効率 86.4% に対し、入院症例 41 例における有効率は 63.4% と有意に低く ( $p < 0.01$ )、経口剤である本剤は外来症例を対象とした場合に最もよくその特徴を発揮してすぐれた効果を示すものと考えられた。このような傾向は本剤にかぎらず、各種経口剤に共通したものであるが、その理由は入院症例に合併した複雑性尿路感染症ではカテーテル留置症例の頻度が高いこと、原因菌として *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, NF-GNR などの頻度が高く、結果的に入院症例からの分離菌に対する MIC 分布が耐性側に偏ることなどが挙げられているが<sup>10)</sup>、今回の検討でもまったく同様の傾向が認められている。

なお今回の検討では、UTI 薬効評価基準による判定では、T-3262 投与群における総合有効率が 79.1% と、NFLX 投与群の 66.1% に比べ有意に高かったにもかかわらず、主治医による判定では T-3262 投与群の有効率 77.5% に対し NFLX 投与群では 69.4% であり、この間に有意差を認めなかった。

しかし各薬剤投与群毎に UTI 判定と主治医判定の成績を比較してみると、T-3262 投与群では相関係数 0.866、NFLX 投与群では 0.883 であり、いずれも UTI 判定と主治医判定の間には有意の相関関係が認められた。

そこで、UTI 薬効評価基準による判定と主治医判定とが一致しなかった症例を検討してみると、UTI 判定では有効であるが主治医判定ではやや有効または無効であった症例は両群ともに 5 例であるのに対し、UTI 判定では無効であるが主治医判定では有効とされた症例が T-3262 投与群に 3 例、NFLX 投与群に 9 例あり、結果的に T-3262 投与群では UTI 判定による有効率より主治医判定による有効率が若干低下したのに対し、NFLX 投与群では UTI 判定による有効率より主治医判定による有効率が若干高くなり、主治医判定による有効率の差が、両群間で縮まったために有意差が認められなくなったものと考えられた。

なお、UTI 判定で無効であるのに、主治医判定では有

効となった 12 例のうち、細菌尿は不変であるが膿尿が改善したため主治医が有効と判定した症例は 7 例、膿尿は不変であるが菌交代を認めたため有効と判定した症例は 4 例あり、膿尿の改善を重要視したり、菌交代を認めても原因菌が消失したことを重要視した場合に UTI 判定とのくい違いがおこることが多いものと思われた。

次に細菌学的効果では、全体としての除菌率が T-3262 投与群では 90.8% と高率であり、NFLX 投与群の除菌率 82.7% より有意に高かったが、グラム陰性菌の除菌率では両群間に差を認めず、したがってグラム陽性菌の除菌率が T-3262 投与群において有意に高かったことの結果と考えられ、この点でも T-3262 の抗菌力の面での特徴がよく反映されたものと考えられる。

T-3262 の細菌学的効果を菌種間で比較すると、いずれの菌種に対しても高い除菌率を示しているが、*Serratia* および *P. aeruginosa* の除菌率は他菌種より若干低くなっている。このような傾向はいずれの薬剤でも認められるところであるが、これを MIC との関係からみると、高い除菌率が期待される MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下の菌株は全体では 394 株中 320 株 (81.2%) 認められるのに対し、*S. marcescens* では 25 株中 16 株 (64.0%)、*P. aeruginosa* では 49 株中 31 株 (63.3%) と若干少なく、このことが影響したものと考えられる。しかし、経口剤としては、*S. marcescens* に対して 76.9%、*P. aeruginosa* に対して 68.0% の除菌率は充分評価に値するものであり、またグラム陽性菌の除菌率 96.0%、グラム陰性菌の除菌率 88.1%、全体としての除菌率 90.8% のいずれもが、複雑性尿路感染症における細菌学的効果としてはきわめて高率であり、満足すべき成績であると考えられる。

投与後出現細菌の頻度に関しては両群間に差を認めず、ともに複雑性尿路感染症として一般的に認められる範囲内にあった。しかし出現菌種の内訳では両群間に差が認められ、T-3262 投与群ではグラム陽性菌の頻度が有意に低率であったが、これもグラム陽性菌に対して強い抗菌力を示す T-3262 の特徴が反映されたものと思われる。

なお、T-3262 投与群から分離された 48 株中 21 株 (43.8%) は菌数  $10^4$   $\text{cfu/ml}$  未満であり、投与後出現細菌のうち半数近くは菌交代症の原因菌としての意義もっていないと考えられた。また MIC の測定された 32 株中 22 株 (68.8%) は T-3262 の MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、これらの株はいずれも NFLX、OFLX に対して 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示していた。

### 3. 安全性について

自・他覚的副作用の発現頻度は両群ともに低率であ

り、両群間に差を認めなかった。また臨床検査の異常値発現頻度に関しても両群間に差を認めず、これらの結果から T-3262 は NFLX 同様、安全な薬剤であると考えられた。

#### 謝 辞

本研究に参加された研究施設および担当医を以下に示し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加された研究施設及び担当医 (敬称略)  
札幌医科大学泌尿器科：伊藤直樹，広瀬崇興，熊本悦明  
北見赤十字病院泌尿器科：青木正治  
北海道済生会小樽北生病院泌尿器科：岡山 悟，門野雅夫  
秋田大学医学部泌尿器科：森田 隆，土田正義  
平鹿総合病院泌尿器科：高田 斉  
東京大学医学部泌尿器科：岸 洋一，朝蔭裕之，阿曾佳郎  
武蔵野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博  
三井記念病院泌尿器科：富永登志，新妻雅治，西村洋司  
東京慈恵会医科大学泌尿器科：小野寺昭一，三谷比呂志，町田豊平  
東京慈恵会医科大学青戸病院泌尿器科：上田正山  
東京共済病院泌尿器科：斉藤 功  
順天堂大学医学部泌尿器科：藤田和彦，北川龍一  
順天堂大学医学部浦安病院泌尿器科：花沢喜三郎，川地義雄  
東海大学医学部泌尿器科：宮北英司，河村信夫  
東海大学医学部東京病院泌尿器科：松下一男，大越正秋  
東海大学医学部大磯病院泌尿器科：岡田敬司  
富山県立中央病院泌尿器科：田近栄司，中村武夫  
富山市民病院泌尿器科：加藤正博，神田静人  
富山赤十字病院泌尿器科：萩中隆博，酒井 晃  
富山医科薬科大学泌尿器科：石川成明，風間泰蔵，片山 喬  
光ヶ丘病院泌尿器科：里見定信  
浜松医科大学泌尿器科：太田信隆，鈴木明彦，金子重久，田島 惇  
藤田学園保健衛生大学泌尿器科：名出頼男  
平塚市民病院泌尿器科：鈴木恵三  
岐阜大学医学部泌尿器科：林 秀治，坂 義人，河田幸道  
大垣市立垣市民病院泌尿器科：米田尚生，堀江正宣，磯貝和俊  
三重大学医学部泌尿器科：保科 彰，川村壽一  
福井医科大学泌尿器科：秋野裕信，清水保夫  
京都大学医学部泌尿器科：野々村光生，吉田 修  
神戸大学医学部泌尿器科：荒川創一，安野博彦，守殿貞夫

国立神戸病院泌尿器科：梅津敬一  
岡山大学医学部泌尿器科：津川昌也，公文裕巳，大森弘之  
岡山赤十字病院泌尿器科：近藤捷嘉  
岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一  
津山中央病院泌尿器科：赤枝輝明  
玉野市立玉野市民病院泌尿器科：片山泰弘  
川崎医科大学泌尿器科：天野正道，鈴木 学，田中啓幹  
広島大学医学部泌尿器科：中野 博，岡田克彦，碓井 亜  
マツダ病院泌尿器科：長岡修司，林 睦雄  
鳥取大学医学部泌尿器科：嶋本 司，宮川征男  
徳島大学医学部泌尿器科：香川 征，上間健造，黒川一男  
高松赤十字病院泌尿器科：今川章夫  
阿南医師会中央病院泌尿器科：小川 功  
藤村診療所泌尿器科：藤村宜夫  
高知医科大学泌尿器科：松本 茂，谷村正信，片岡真一，藤田幸利  
九州大学医学部泌尿器科：副島 司，田中正利，尾形信雄，熊澤浄一  
九州厚生年金病院泌尿器科：尾本徹男  
国立別府病院泌尿器科：岩川愛一郎  
久留米大学医学部泌尿器科：山下拓郎，江藤耕作  
国立小倉病院泌尿器科：松田央一  
大牟田市立病院泌尿器科：吉武信行  
済生会福岡病院泌尿器科：林 健一  
社会保険久留米第一病院泌尿器科：植田省吾  
筑後市立病院泌尿器科：野口正典  
鹿児島大学医学部泌尿器科：後藤俊弘，川原和也，大井好忠  
国立都城病院泌尿器科：落司孝一  
岐阜大学医当部嫌気性菌実験施設：上野一恵  
浜松医科大学薬理学教室：中島光好

#### 文 献

- 1) 成田弘和，小西義憲，新田 純，長木秀嘉，北山功，渡辺泰雄，才川 勇：ピリドンカルボン酸系抗菌剤の研究 (第1報) 1-Aryl-6-(4-dimethylaminophenyl)-4-pyridone-3-carboxylic Acid類の合成と構造-活性相関。薬学雑誌 106: 775~781, 1986
- 2) 成田弘和，小西義憲，新田 純，小林順子，渡辺泰雄，南新三郎，才川 勇：ピリドンカルボン酸系抗菌剤の研究 (第2報) 1-(4-hydroxyphenyl)-6-substituted-4-pyridone-3-carboxylic acid類の合成と構造-活性相関。薬学雑誌 106: 782~787, 1986
- 3) 成田弘和，小西義憲，新田 純，宮島三香子，渡

- 辺泰雄, 四辻 彰, 才川 勇: ビリドンカルボン酸系抗菌剤の研究(第3報) 1-(4-fluorophenyl)-and 1-(2, 4-difluorophenyl)-6-substituted-4-pyridone-3-carboxylic Acid 類の合成と構造-活性相関。薬学雑誌 106: 788~794, 1986
- 4) 成田弘和, 小西義憲, 新田 純, 長木秀嘉, 小林順子, 渡辺泰雄, 南新三郎, 才川 勇: ビリドンカルボン酸系抗菌剤の研究(第4報) 7-Amino-1-aryl-6-fluoro-4-quinolone-3-carboxylic Acid 類の合成と構造-活性相関。薬学雑誌 106: 795~801, 1989
- 5) 成田弘和, 小西義憲, 新田 純, 北山 功, 宮島三香子, 渡辺泰雄, 四辻 彰, 才川 勇: ビリドンカルボン酸系抗菌剤の研究(第5報) 7-amino-6-fluoro-1-(fluorophenyl)-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid 類の合成と構造-活性相関。薬学雑誌 106: 802~807, 1986
- 6) 横田 健: 新薬シンポジウム T-3262, 細菌学的検討。第34回日本化学療法学会東日本支部総会(演), 東京, 1987
- 7) 松本文夫: 新薬シンポジウム T-3262, 吸収・分布・代謝・排泄。第34回日本化学療法学会東日本支部総会(演), 東京, 1987
- 8) 河田幸道: 新薬シンポジウム T-3262, 臨床的検討, 泌尿器科領域。第34回日本化学療法学会東日本支部総会(演), 東京, 1987
- 9) 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
- 10) 熊沢壽一, 他(20施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する ciprofloxacin (BAY o 9867) と norfloxacin の比較試験。西日泌尿 49: 1619~1653, 1987
- 11) 大森弘之, 他(28施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する NY-198 と norfloxacin の比較検討。第36回日本化学療法学会総会(演), 神戸, 1988
- 12) 島田 馨: 新薬シンポジウム T-3262, 臨床的検討, 副作用。第34回日本化学療法学会東日本支部総会(演), 東京, 1987
- 13) 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
- 14) 西村洋司: 新薬シンポジウム AM-715, 臨床, 泌尿器科領域。第28回日本化学療法学会総会(演), 東京, 1980
- 15) 守殿貞夫, 他(9施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する norfloxacin (AM-715) と pipemidic acid の二重盲検試験による比較検討。Chemotherapy 30: 1182~1211, 1982
- 16) 河田幸道, 清水保夫, 榊本雄右, 村中幸二, 磯松幸之, 秋野裕信, 岡野 学, 米田尚生: 外来および入院症例における複雑性尿路感染症の比較検討。Chemotherapy 34: 993~1003, 1986

## COMPARATIVE STUDY OF T-3262 (TOSFLOXACIN TOSILATE) AND NORFLOXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine,  
40 Tsukasa-cho, Gifu 500, Japan

YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine

YOSHIRO Aso

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

RYUICHI KITAGAWA

Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine

NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

TAKEO NAKAMURA

Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital

SHIZUTO KANDA

Department of Urology, Toyama Municipal Hospital

AKIRA SAKAI

Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital

TAKASHI KATAYAMA

Department of Urology, Toyama Medical and Pharmaceutical University

ATSUSHI TAJIMA

Department of Urology, Hamamatsu University, School of Medicine

YORIO NAIDE

Department of Urology, Fujita-Gakuen Health University, School of Medicine

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

JUICHI KAWAMURA

Department of Urology, Mie University School of Medicine

YASUO SHIMIZU

Department of Urology, Fukui Medical School

OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

SADAO KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON

Department of Urology, Okayama University, Medical School

HIROYOSHI TANAKA

Department of Urology, Kawasaki Medical School

TSUGURU USUI

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

IKUO MIYAGAWA

Department of Urology, Tottori University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

JOICHI KUMAZAWA and NOBUO OGATA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

MITSUYOSHI NAKASHIMA

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

We carried out a double-blind comparison of T-3262 (tosufloxacin tosilate), a new pyridonecarboxylic acid, and norfloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections.

Patients received either 150 mg t.i.d. of T-3262 or 200 mg q.i.d. of norfloxacin orally for 5 days. All patients had pyuria of at least 5 WBCs per high power field, bacteriuria of at least  $10^4$  bacteria per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated using the criteria proposed by the Japanese UTI Committee as excellent, moderate or poor based on the combination of changes in pyuria and bacteriuria.

Of the 253 patients evaluated for clinical efficacy, 129 patients received T-3262 and 124 received norfloxacin. No significant difference in background characteristics was observed between the two treatment groups. Excellent and moderate responses were obtained in 79.1% of the patients receiving T-3262 and in 66.1% of the patients receiving norfloxacin. This difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). The overall bacteriological eradication rates obtained were 90.8% of 218 strains in the T-3262 group and 82.7% of 197 strains in the norfloxacin group. This difference was also statistically significant ( $p < 0.05$ ). A significantly higher eradication rate for *E. faecalis* was obtained in the T-3262 group ( $p < 0.05$ ).

Clinical adverse reactions were observed in one patient (0.6%) in the T-3262 group and in two patients (1.3%) in the norfloxacin group. No significant differences in the incidence of both clinical and laboratory adverse reactions were observed between the two treatment groups.

From the results obtained in this study, we concluded that T-3262 was as well tolerated as and more effective than norfloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections.