

複雑性尿路感染症に対するFleroxacinの臨床用量の検討

河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

岡田謙一郎

福井医科大学泌尿器科学教室

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

阿曾佳郎

東京大学医学部泌尿器科学教室

大森弘之

岡山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

碓井 亞

広島大学医学部泌尿器科学教室

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

熊澤浄一

九州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

大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

名出頼男

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

小川暢也

愛媛大学医学部薬理学教室

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤, fleroxacinの複雑性尿路感染症に対する臨床用量を検討する目的で, ofloxacin(OFLX)を対照薬とした比較試験を行った。

対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で, 外来症例, カテーテル非留置症例であることを条件とし, fleroxacinの200mg1日1回(AM-200)と同300mg1日1回 (AM-300)を, OFLXの200mg1日3回(OF-600)を対照として, 5日間投与後の臨床効果をUTI薬効評価基準に従って比較した。

総投与症例192例中, AM-200群の50例, AM-300群の41例, OF-600群の43例を有効性の評価対象としたが, これらの症例の背景因子に関して3群間に有意差を認めなかった。

総合有効率はAM-200群で74.0%, AM-300群で80.5%, OF-600群で76.7%, 細菌消失率はAM-200群で67株中80.6%, AM-300群で53株中84.9%, OF-600群で66株中87.9%と, いずれも3群間に有意差を認めなかった。

副作用の発現率は3群ともに3.2%で有意差を認めなかったが, 臨床検査値の異常変動発現頻度はOF-600群において有意に高かった。

総合臨床効果, 細菌学的効果とも3群間に有意差を認めなかったものの, AM-200群とAM-300群とを比較した場合, いずれもAM-300群がすぐれていることより, fleroxacinの臨床用量は, 1日300mgが適当と考えられた。

Key words : Fleroxacin, 臨床用量, 複雑性尿路感染症, Ofloxacin

Fleroxacinは杏林製薬(株)中央研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。

本剤はグラム陽性菌から、緑膿菌を含むグラム陰性菌にわたる幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し^{1,2)}、また体内動態の面では、経口投与後の血中半減期が約10時間と、これまでのピリドンカルボン酸系薬剤には見られない特徴を有している³⁾。一方尿中には72時間までに約77%が排泄され⁴⁾、尿中濃度の持続時間も長いことから、尿路感染症に対しては1日1回投与で十分な治療効果を得ることが期待され、このことは基礎的検討の結果からも、その可能性が示唆されている⁵⁾。

本剤については1987年1月から全国規模の研究会が組織され、前期第2相臨床試験において、尿路感染症に対する有効性が確認されるとともに、安全性の面でも問題がないことが確認されたので、今回、尿路感染症に対する臨床用量を検討する目的で、複雑性尿路感染症を対象とした臨床用量検討試験を行うこととした。

I. 対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

本剤の抗菌スペクトルがグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで幅広くおよんでいることから、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た。患者条件はUTI薬効評価基準(第3版)⁶⁾に従い、5コ/HPF以上の膿尿と 10^4 CFU/ml以上の細菌尿を有する16歳以上の症例としたが、比較的少数例の比較により臨床用量を検討するという試験の性格上、対象症例の病像をより均一にする必要があると考え、外来症例に限り⁷⁾、またカテーテル非留置症例であること、前立腺手術後の症例では術後1カ月以上経過していることを条件とした。

これらの症例は1988年6月から11月の間に、全国29カ所の共同研究施設の泌尿器科外来を受診した症例のうち、本検討の実施にあたり十分な説明を行い、試験参加の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fleroxacin 100mgあるいは150mgを含有する錠剤(杏林製薬株式会社提供)を、また対照薬剤として1錠中にofloxacin(OFLX)100mgを含有する錠剤(第一製薬株式会社提供)を用いた。今回の臨床用量検討試験に対照薬を用いることとした理由は、被検薬の各用量における有効性を、評価の一定した薬剤の有効性と比較することにより、臨床用量決定の妥当性をより高めるためである。

また対照薬は、fleroxacinと同系統のピリドンカルボン酸系薬剤の中から、各科領域の感染症に対して繁用され、尿路感染症の治療に関してもその有効性と安全性に対する評価が一定している薬剤を選ぶこととした。この

場合、新しいピリドンカルボン酸系薬剤の比較試験における対照薬としては、従来norfloxacin(NFLX)が選ばれているが多かったが、複雑性尿路感染症に対するNFLXの常用投与法は1回200mg、1日4回となっている。一方OFLXは、1985年9月に発売されて以来、すでに約2年半が経過しており、尿路感染症を含む各科領域の感染症の治療に繁用され、その有効性、安全性の面で十分な評価が得られていること、また複雑性尿路感染症に対する常用投与法は1回200mg、1日3回であり、fleroxacinの1日1回投与と比較する場合、すこしでも投与回数のすくない薬剤のほうがよいと考え、OFLXを対照薬とすることとした。

3. 投与量および投与方法

対照薬として選んだOFLXの複雑性尿路感染症に対する投与量としては1日600mgが一般的であることから、OFLXの投与方法は1回200mg、1日3回とすることとした。

一方fleroxacinについては、前期第2相臨床試験で検討され、UTI薬効評価基準による判定が行われた症例の投与方法別有効率をみると、100mg×2の36例で66.7%、200mg×1の59例で76.3%、300mg×1の33例で81.8%、200mg×2の50例で78.0%と、1日投与量が同じ200mgでも、1回投与例のほうが若干すぐれた成績であった。

また副作用の発現率を全科の成績でみると、100mg×2で3.7%、200mg×1で1.9%、300mg×1で4.2%、200mg×2で11.2%と、1日2回投与例のほうが副作用発現率は若干高い傾向にあり、また1日投与量が400mgになると高くなっている。

このように1日1回投与のほうが有効性、安全性ともにすぐれていると推測され、また1回投与法の有効性は本剤の薬物動態や基礎的検討の結果⁵⁾からも予測されること、1日投与量200mgと300mgの有効性はほぼ同等であり、投与量を1日400mgに増量しても有効性は変わらないことなどから、複雑性尿路感染症に対するfleroxacinの投与法は、1回200mg～300mg、1日1回が適当と考え、この2用量について臨床用量を検討することとした。

そこでfleroxacin 200mg(AM-200)、fleroxacin 300mg(AM-300)、またはOFLX 600mg(OF-600)の投与にあたっては、担当医師が対象患者の条件に適合することを確認した後、封筒法により投与薬剤を決定することとした。すなわち、対象患者を選択した後、封筒の番番の若い順に開封し、中の投薬指示書に従い投薬することとし、また投与開始と同時に症例登録票に必要事項を記載の上、コントローラー(小川暢也)宛封書で送付することとした。

なお薬剤は6症例分を1組とし、各組とも3群が同数となるようにコントローラーが無作為に割付けを行い、あらかじめ用意した組番を表示した封筒の中に、割付けたキーコードに従って投薬指示書を封入した。薬剤は5日分を1症例分として1箱におさめ、薬剤名として「AM-OF(U)」と表示し、組番号を付したが、箱の外観は識別不能とした。なお、キーコードは検討期間終了までコントローラーが保管した。

薬剤の品質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各薬剤それぞれ30錠について、星薬科大学薬剤学教室（主任：永井恒司教授）に依頼して、含量試験を含む品質試験を行った。なお、含量試験は吸光度測定法により行った。

4. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌は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、判定後ただちに岐阜大学医学部附属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の測定は日本化学療法学会標準法⁹⁾に従い、fleroxacinとOFLXのMICを測定した。

5. 臨床効果の判定

投与前後に尿検査、尿培養を行い、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や規定通りに投薬が行われなかった症例、所定の時期に所定の検査が行われなかった症例などは臨床効果判定の対象から除外した。

これらの不完全症例の取り扱いの決定、また検討条件を満たした採用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4名の委員（阿曾佳郎、守殿貞夫、大森弘之、熊澤浄一）から成る小委員会において、開鍵前に行った。

またUTI薬効評価基準による判定とは別に、担当医師がそれぞれの判断で「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に臨床効果を判定した。

6. 安全性の判定

自・他覚的副作用の検討は、臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例を評価対象とした。また臨床検査値におよぼす影響は、投薬前後（3日以内）に臨床検査が実施されたすべての症例を対象として検討した。

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薬効評価基準に従って担当医師が投与薬剤との関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階

に判定した。なお、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用症例あるいは臨床検査値異常変動症例とした。

7. 有用性の判定

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が投与薬剤の有用性を判定したが、有用性の評価対象は、UTI薬効評価基準による臨床効果の判定が可能で、かつ臨床検査のうち血液、肝、腎機能のそれぞれについて1項目以上が所定の時期に実施された症例とした。ただし、副作用または臨床検査値の異常変動が認められた症例は、臨床効果の判定が行われていなくとも有用性の評価対象に加えることとした。

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(visual analogue scale)上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すべてのケースカードを回収し、記載事項を確認した上で、小委員会において除外症例の決定を行い、また採用症例についてはUTI薬効評価基準による臨床効果の判定を行った。

これらの判定に対する担当医師の異議がないことを確認した上で、小委員会においてコントローラーがキーコードを開封した。

9. 解析方法

開鍵後の資料の解析はコントローラーの指導のもと、杏林製薬（株）で行ったが、検定にはデータの尺度、性質に応じてKruskal-WallisのH検定、分割表 χ^2 検定、累積 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算などを用い、有意水準は両側5%とした。

II. 成績

1. 供用薬剤の適合性

含量試験の成績は、表示力価に対しfleroxacin 100mg錠は100.8%、150mg錠は101.2%、OFLX錠は100.2%であり、その他の品質試験に関しても、すべて基準に合致するものであった。

2. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例は全体で192例であったが、除外症例が51例、脱落症例が7例あったため、有効性の評価対象となった症例はTable 1のようにAM-200群が50例、AM-300群が41例、OF-600群が43例となった。

また副作用は、同一症例に2回の投薬が行われた2例と、初診時以降来院しなかった3例の計5例を除く、AM-200群63例、AM-300群62例、OF-600群62例の計187例を評価対象とし、臨床検査値におよぼす影響は、同一症例に2回の投薬が行われた2例、臨床検査が投薬

前後に行われなかった36例，検査日が4日以上ずれた5例の計43例を除く，AM-200群49例，AM-300群48例，OF-600群52例計149例を評価対象とした。有効性については，有効性の判定から除外または脱落となった52例と，臨床検査が実施されなかった，または不完全であった19例を除く，AM-200群44例，AM-300群37例，OF-600群40例の計121例を評価対象とした。

有効性判定からの除外，脱落理由はTable 2に示したが，除外理由としては投薬前の尿培養が陰性であった症例が最も多く，ついで菌数が10⁴CFU/ml未満の症例，真菌分離症例などが多かった。

3. 背景因子

有効性の評価対象とした症例における患者背景因子を各薬剤群間で比較した成績を一括してTable 3に示したが，いずれの項目に関しても有意差は認められなかった。

原因菌分布もTable 4に示したように3群間に有意差を認めず，いずれも*Escherichia coli*の頻度が最も高かったが，AM-200群における*E. coli*の頻度は他の2群より高い傾向にあった。

原因菌に対するfleroxacinとOFLXのMICは，AM-200群から分離された67株中の64株，AM-300群から分離された53株全株，およびOF-600群から分離された66株中の62株について測定されたが，Fig. 1に示したようにfleroxacinのMIC分布（Ⅰ：Ⅱ：Ⅲ），OFLXのMIC分布

Table 1. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group			Statistical test
	AM-200	AM-300	OF-600	
Clinical efficacy	50	41	43	NS
Clinical adverse reactions	63	62	62	NS
Laboratory adverse reactions	49	48	52	NS
Clinical value	44	37	40	NS
Total no. of patients	64	65	63	

AM-200: fleroxacin 200 mg/day
AM-300: fleroxacin 300 mg/day
OF-600: ofloxacin 600 mg/day
NS: not significant

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out

Reason		Treatment group		
		AM-200	AM-300	OF-600
Exclusion	no underlying disease	1		
	inpatient	1	1	1
	no urine examination before treatment			1
	bacteriuria negative	7	8	7
	bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/ml	2	3	5
	infection due to fungi	2	5	3
	duplicate administration		1	1
	incorrect order for admission		1	1
sub-total		13	19	19
Drop-out	discontinuance due to side effects	1	2	1
	no further visit to hospital		2	
	no urine examination after treatment		1	
sub-total		1	5	1
Total		14	24	20

AM-200: fleroxacin 200 mg/day
AM-300: fleroxacin 300 mg/day
OF-600: ofloxacin 600 mg/day

Table 3. Background characteristics of patients

Characteristics		AM-200	AM-300	OF-600	Statistical test
Sex	male	32	25	27	NS
	female	18	16	16	
Age (y)	mean ± SD	65.8 ± 13.7	66.3 ± 13.6	66.9 ± 17.3	NS
	(range)	(23 ~ 87)	(20 ~ 84)	(17 ~ 87)	
Diagnosis	pyelonephritis	8	9	8	NS
	cystitis	42	32	35	
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection				NS
	group 3 (upper UTI)	7	6	5	
	group 4 (lower UTI)	29	24	20	
	polymicrobial infection				
	group 6 (no indwelling catheter)	14	11	18	
Grade of pyuria	± (5 ~ 9 cells/HPF)	2	3	5	NS
	+ (10 ~ 29 cells/HPF)	17	15	10	
	++	13	4	8	
	≧	18	19	20	
Grade of bacteriuria	10 ⁴ CFU/ml	6	3	7	NS
	10 ⁵ CFU/ml	11	11	10	
	10 ⁶ CFU/ml	12	14	11	
	10 ⁷ CFU/ml	21	13	15	
Underlying disease	calculus	7	8	10	NS
	neurogenic bladder	14	9	11	
	benign prostatic hypertrophy	14	11	12	
	tumor or cancer	9	6	5	
	urethral stricture		4	1	
	others	6	3	4	
Symptom	+	30	29	22	NS
		20	12	21	

AM-200: fleroxacin 200 mg/day AM-300: fleroxacin 300 mg/day OF-600: ofloxacin 600 mg/day
NS: not significant

Table 4. Organisms isolated before treatment

Isolate		AM-200	AM-300	OF-600	Statistical test
		no. of strains (%)	no. of strains (%)	no. of strains (%)	
GPB ^{a)}	<i>S. aureus</i>	2 (3.0)	2 (3.8)	3 (4.5)	NS
	<i>S. epidermidis</i>	7 (10.4)	2 (3.8)	8 (12.1)	
	<i>S. haemolyticus</i>	5 (7.5)	4 (7.5)	1 (1.5)	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	3 (4.5)	2 (3.8)	2 (3.0)	
	<i>E. faecalis</i>	8 (11.9)	6 (11.3)	8 (12.1)	
	<i>Enterococcus</i> spp.		3 (5.7)	4 (6.1)	
	others		2 (3.8)	4 (6.1)	
sub-total		25 (37.3)	21 (39.6)	30 (45.5)	
GNR ^{b)}	<i>E. coli</i>	20 (29.9)	13 (24.5)	16 (24.2)	NS
	<i>Citrobacter</i> spp.	2 (3.0)	2 (3.8)		
	<i>Klebsiella</i> spp.	4 (6.0)	4 (7.5)	2 (3.0)	
	<i>S. marcescens</i>	2 (3.0)	6 (11.3)	1 (1.5)	
	<i>P. aeruginosa</i>	8 (11.9)	2 (3.8)	9 (13.6)	
	<i>X. maltophilia</i>		2 (3.8)	2 (3.0)	
	<i>A. calcoaceticus</i>	3 (4.5)	1 (1.9)	1 (1.5)	
	others	3 (4.5)	2 (3.8)	5 (7.6)	
sub-total		42 (62.7)	32 (60.4)	36 (54.5)	
Total		67 (100)	53 (100)	66 (100)	NS

a) GPB: Gram-positive bacteria b) GNR: Gram-negative rods

AM-200: fleroxacin 200 mg/day AM-300: fleroxacin 300 mg/day OF-600: ofloxacin 600 mg/day

NS: not significant

(Ⅳ：Ⅴ：Ⅵ)のいずれに関しても3群間に有意差を認めなかった。

これらの結果から3群はほぼ対等な集団であり、従って両群の比較可能性は十分であると考えられた。

4. 原因菌に対するMIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中から分離され、MICが測定された179株に対するfleroxacinとOFLXのMICをTable 5に示した。グラム陽性菌(GPB)に対してはOFLXのMICが有意にすぐれており、グラム陰性桿菌(GNR)に対してもOFLXのMICが若干すぐれているようであったが、有意差は認められなかった。

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に示したように、AM-200群の50例では著効24例(48.0%)、有効13例(26.0%)、著効を含めた有効率(以下有効率)は74.0%、AM-300群の41例では著効18例(43.9%)、有効15例(36.6%)、有効率80.5%、OF-600群の43例では著効17例(39.5%)、有効16例(37.2%)、有効率76.7%と、3群間に有意差を認めなかったが、有効率はAM-300群が最も高く、ついでOF-600群、AM-200群の順であった。

これをUTI疾患病態群毎に比較した場合にもTable 7に示したように、いずれの病態群においても3群間に有意差を認めなかった。

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 8に示したが、膿尿効果、細菌尿効果のいずれに関しても3群間に有意差を認めなかった。しかし、細菌尿効果における陰性化率はAM-300群が最も高く、ついでOF-600群、AM-200群の順であったのに対し、菌交代率および不変率は逆にAM-200群、OF-600群、AM-300群の順に高かった。

2) 担当医師が判定した臨床効果

担当医師の判断で判定した臨床効果は、Table 9に示したようにやはり3群間に有意差を認めなかったが、有効率はAM-300群が最も高く、AM-200群とOF-600群の有効率はほぼ同等であった。

3) 細菌学的効果

細菌学的効果はTable 10に示したようにAM-200群から分離された67株中54株(80.6%)、AM-300群から分離された53株中45株(84.9%)、OF-600群から分離された66株中58株(87.9%)が消失したが、細菌消失率に関して3群間に有意差を認めなかった。これを菌種毎に比較した場合にも、いずれの菌種の消失率も3群間に有意

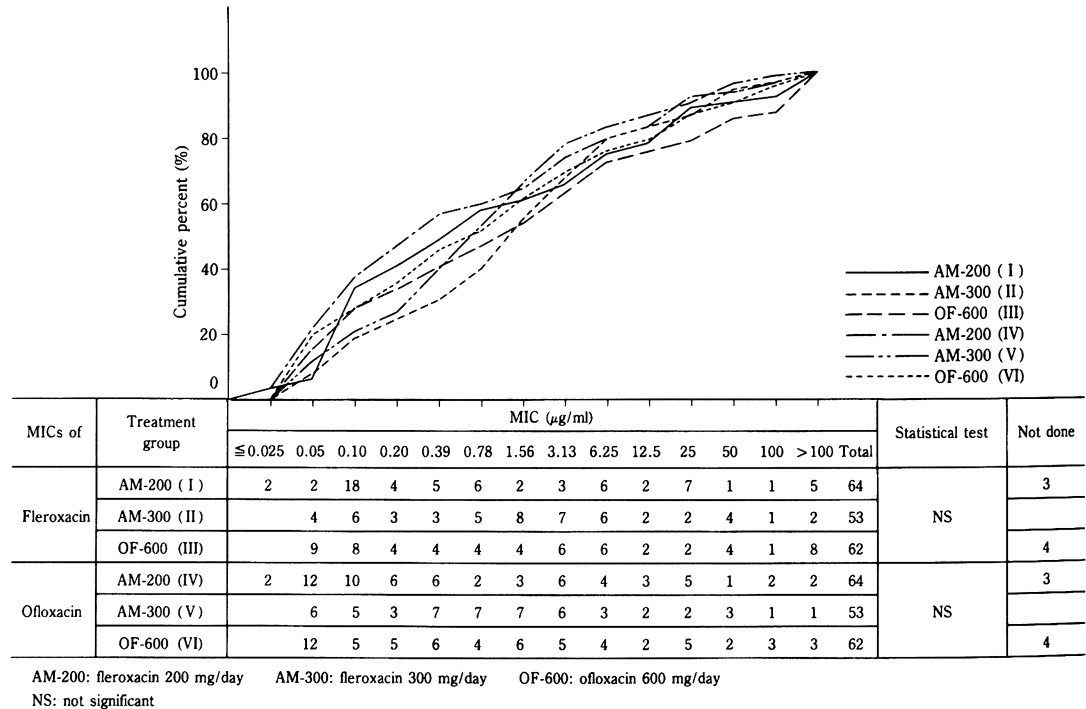


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates (10⁶ CFU/ml).

差を認めなかったが、*E. coli*の消失率はAM-300群において他の2群より低い傾向を示した。またGPBとGNRに分けて比較した場合、3群ともにGPBの消失率がGNRのそれより高かった。さらに、AM-200群とAM-300群とを比較した場合、GPB、GNRの消失率ともにAM-300群において僅かに高かった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 11に示したが、AM-200群ではMICが12.5 μ g/ml以上になると消失率は低下し、6.25 μ g/ml以下の消失率95.8% (46/48)に対し、12.5 μ g/ml以上では31.3% (5/16)と有意に低くなっている ($p<0.01$)。またAM-300群ではMICが50 μ g/ml以上で消失率が低下し、25 μ g/ml以下の消失率91.3% (42/46)に対し、50 μ g/ml以上では42.9% (3/7)と、やはりこの間に有意差が認められた ($p<0.05$)。さらにOF-600群では、MIC25 μ g/ml以上で消失率が低下し、12.5 μ g/ml以下の消失率98.0% (48/49)に対し、25 μ g/ml以上では53.8% (7/13)となり、この間に有意差が認められた ($p<0.01$)。

4) 投与後出現細菌

投薬後尿中に新たに出現した細菌はTable 12に示した

ように、AM-200群では50例中9例(18.0%)から12株が、AM-300群では41例中7例(17.1%)から10株が、またOF-600群では43例中5例(11.6%)から6株が分離されたが、その出現頻度に関して3群間に有意差を認めなかった。また出現菌種の内訳に関しても3群間に有意差を認めなかったが、いずれの群においてもGNRの出現頻度が低い点が特徴的であった。

6. 安全性

自・他覚的副作用は各群に2例ずつ認められ、その発現頻度はともに3.2%であった。

6例中OF-600群の1例のみ投薬が継続されたが、他の5例ではいずれも投薬を中止している。

副作用の内訳はTable 13に示したように、消化器症状が主体であったが、AM-300群では1例にめまい、他の1例にふらつきと足のしびれが認められている。しかし、これらの症状はともに投薬中止の翌日には消失している。

薬剤との関係が疑われた臨床検査値の異常変動はTable 14に示したように、AM-200およびAM-300群には1例も認められず、OF-600群に4例(7.7%)認められたため、発現率に関して有意差が認められた。

Table 5. MICs of fleroxacin and ofloxacin for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Geometric mean MIC	Mode	(μg/ml)	
								No. of highly resistant strains (%)	Statistical test
GPB ^{a)}	71	fleroxacin	0.39 ~ >100	6.25	>100	5.1	6.25	11 (15.5)	P<0.05
		ofloxacin	0.20 ~ >100	3.13	50	2.6	0.39	6 (8.5)	
GNR ^{b)}	108	fleroxacin	≤0.025 ~ >100	0.20	50	0.6	0.1	7 (6.5)	NS
		ofloxacin	≤0.025 ~ >100	0.20	25	0.5	0.05	6 (5.6)	
Total	179	fleroxacin	≤0.025 ~ >100	1.56	100	1.5	0.1	18 (10.1)	NS
		ofloxacin	≤0.025 ~ >100	0.78	50	1.0	0.05	12 (6.7)	

a) GPB: Gram-positive bacteria

b) GNR: Gram-negative rods

NS: not significant

Table 6. Overall clinical efficacy of the treatment

Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
AM-200	50	24 (48.0)	13 (26.0)	13 (26.0)	74.0	NS
AM-300	41	18 (43.9)	15 (36.6)	8 (19.5)	80.5	
OF-600	43	17 (39.5)	16 (37.2)	10 (23.3)	76.7	

AM-200: fleroxacin 200 mg/day

AM-300: fleroxacin 300 mg/day

OF-600: ofloxacin 600 mg/day

NS: not significant

(%)

Table 7. Overall clinical efficacy of the treatment related to the type of infection

Group	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
Monomicrobial infection	group 3 (upper UTI)	AM-200	4 (57.1)	1 (14.3)	2 (28.6)	71.4	NS
		AM-300	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	83.3	
		OF-600	1 (20.0)	4 (80.0)	0	100	
	group 4 (lower UTI)	AM-200	14 (48.3)	9 (31.0)	6 (20.7)	79.3	NS
		AM-300	12 (50.0)	9 (37.5)	3 (12.5)	87.5	
		OF-600	11 (55.0)	4 (20.0)	5 (25.0)	75.0	
	sub-total	AM-200	18 (50.0)	10 (27.8)	8 (22.2)	77.8	NS
		AM-300	15 (50.0)	11 (36.7)	4 (13.3)	86.7	
		OF-600	12 (48.0)	8 (32.0)	5 (20.0)	80.0	
Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	AM-200	6 (42.9)	3 (21.4)	5 (35.7)	64.3	NS
		AM-300	3 (27.3)	4 (36.4)	4 (36.4)	63.6	
		OF-600	5 (27.8)	8 (44.4)	5 (27.8)	72.2	

AM-200: fleroxacin 200 mg/day
AM-300: fleroxacin 300 mg/day
OF -600: ofloxacin 600 mg/day
NS: not significant

(%)

Table 8. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	treatment group				
Eliminated	AM-200	24	4	3	31 (62.0)
	AM-300	18	4	9	31 (75.6)
	OF-600	17	5	10	32 (74.4)
Decreased	AM-200	1	1	1	2 (4.0)
	AM-300				1 (2.4)
	OF-600				
Replaced	AM-200	3	1	3	7 (14.0)
	AM-300		1	2	3 (7.3)
	OF-600	1		3	4 (9.3)
Unchanged	AM-200	1	1	8	10 (20.0)
	AM-300	1	2	3	6 (14.6)
	OF-600			7	7 (16.3)
Effect on pyuria	AM-200	29 (58.0)	6 (12.0)	15 (30.0)	patient total 50 41 43
	AM-300	19 (46.3)	8 (19.5)	14 (34.1)	
	OF-600	18 (41.9)	5 (11.6)	20 (46.5)	
 Excellent	AM-200 AM-300 OF-600	24 (48.0) 18 (43.9) 17 (39.5)	effect on pyuria effect on bacteriuria statistical test NS NS		
 Moderate	AM-200 AM-300 OF-600	13 (26.0) 15 (36.6) 16 (37.2)			
 Poor	AM-200 AM-300 OF-600	13 (26.0) 8 (19.5) 10 (23.3)			

AM-200: fleroxacin 200 mg/day
AM-300: fleroxacin 300 mg/day
OF -600: ofloxacin 600 mg/day
NS: not significant

(%)

Table 9. Clinical efficacy assessed by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
AM-200	50	24 (48.0)	12 (24.0)	7 (14.0)	7 (14.0)	72.0	NS
AM-300	41	15 (36.6)	19 (46.3)	3 (7.3)	4 (9.8)	82.9	
OF-600	43	15 (34.9)	16 (37.2)	6 (14.0)	6 (14.0)	72.1	

AM-200: fleroxacin 200 mg/day

AM-300: fleroxacin 300 mg/day

OF -600: ofloxacin 600 mg/day

NS: not significant

(%)

Table 10. Bacteriological response to the treatment

Isolate	AM-200			AM-300			OF-600			Statistical test	
	no. of strains	eradicated (%)	per-sisted ^{a)}	no. of strains	eradicated (%)	per-sisted ^{1a)}	no. of strains	eradicated (%)	per-sisted ^{2a)}		
GPB ^{b)}	<i>S. aureus</i>	2	2	0	2	1	1	3	3	0	NS
	<i>S. epidermidis</i>	7	7 (100)	0	2	2	0	8	7 (87.5)	1	NS
	<i>S. haemolyticus</i>	5	4 (80.0)	1	4	4	0	1	1	0	NS
	<i>Staphylococcus</i> spp.	3	3	0	2	2	0	2	2	0	—
	<i>E. faecalis</i>	8	7 (87.5)	1	6	6 (100)	0	8	8 (100)	0	NS
	<i>Enterococcus</i> spp.				3	3	0	4	2	2	—
	others				2	2	0	4	4	0	—
sub-total	25	23 (92.0)	2	21	20 (95.2)	1	30	27 (90.0)	3	NS	
GNR ^{c)}	<i>E. coli</i>	20	20 (100)	0	13	11 (84.6)	2	16	16 (100)	0	NS
	<i>Citrobacter</i> spp.	2	1	1	2	2	0				—
	<i>Klebsiella</i> spp.	4	4	0	4	3	1	2	2	0	NS
	<i>S. marcescens</i>	2		2	6	3 (50.0)	3	1	1	0	NS
	<i>P. aeruginosa</i>	8	1 (12.5)	7	2	1	1	9	4 (44.4)	5	NS
	<i>X. maltophilia</i>				2	2	0	2	2	0	—
	<i>A. calcoaceticus</i>	3	2	1	1	1	0	1	1	0	NS
	others	3	3	0	2	2	0	5	5 (100)	0	NS
sub-total	42	31 (73.8)	11	32	25 (78.1)	7	36	31 (86.1)	5	NS	
Total	67	54 (80.6)	13	53	45 (84.9)	8	66	58 (87.9)	8	NS	

a) regardless of bacterial count

b) GPB: Gram-positive bacteria

c) GNR: Gram-negative rods

AM-200: fleroxacin 200 mg/day

AM-300: fleroxacin 300 mg/day

OF -600: ofloxacin 600 mg/day

NS: not significant

7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が判定した有用性は、Table 15に示したように3群間に有意差を認めなかったが、これを数値で示した場合、平均値はAM-200群で65.6、AM-300群で72.7、OF-600群で70.1となり、AM-300群において最も高かった。

また60点以上の症例が占める頻度は、AM-200群で65.9%、AM-300群で83.8%、OF-600群で77.5%とな

り、AM-300群の有用性はAM-200群のそれより高い傾向にあった。

Ⅲ. 考 察

今回の検討で得られた総合臨床効果は、AM-200群で74.0%、AM-300群で80.5%、OF-600群で76.7%と、対照群であるOF-600群の有効率を中心として、被検薬の低用量投与群であるAM-200群の有効率はこれより僅かに低く、高用量投与群であるAM-300群ではこれより

Table 11-1. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate		Treatment group	MIC (μg/ml) Inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml													Not done	Total (eradication rate, %)
			≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
GPB ^{a)}	<i>S. aureus</i>	AM-200							1/1							1/1	2/2 (100 %)
		AM-300					1/1									0/1	1/2 (50.0)
		OF-600					2/2									1/1	3/3 (100 %)
	<i>S. epidermidis</i>	AM-200					2/2	3/3								1/1	1/1 7/7 (100 %)
		AM-300						1/1								1/1	2/2 (100 %)
		OF-600					3/3		1/1		1/1				1/1	1/2	7/8 (87.5)
	<i>S. haemolyticus</i>	AM-200					2/2					1/2	1/1				4/5 (80.0)
		AM-300					1/1		1/1			1/1		1/1			4/4 (100 %)
		OF-600				1/1											1/1 (100 %)
	<i>Staphylococcus</i> spp.	AM-200						2/2								1/1	3/3 (100 %)
		AM-300						1/1	1/1								2/2 (100 %)
		OF-600						1/1						1/1			2/2 (100 %)
	<i>E. faecalis</i>	AM-200								3/3	4/4					0/1	7/8 (87.5)
		AM-300								3/3	3/3						6/6 (100 %)
		OF-600						4/4	3/3	1/1							8/8 (100 %)
	<i>Enterococcus</i> spp.	AM-200															
		AM-300									1/1	1/1	1/1				3/3 (100 %)
		OF-600										1/1	0/1	0/1	1/1		2/4 (50.0)
	others	AM-200															
		AM-300							1/1		1/1						2/2 (100 %)
		OF-600								1/1			2/2			1/1	4/4 (100 %)
	sub-total	AM-200					4/4	5/5	1/1	3/3	4/4	1/2	1/1			2/3	2/2 23/25 (92.0)
		AM-300					2/2	2/2	3/3	3/3	5/5	2/2	1/1	1/1		1/2	20/21 (95.2)
		OF-600				1/1	5/5	1/1	5/5	4/4	2/2	1/1	2/3	1/2	2/2	1/1	2/3 27/30 (90.0)

No. of strains eradicated / no. of strains isolated

a) GPB: Gram-positive bacteria

AM-200: fleroxacin 200 mg/day

AM-300: fleroxacin 300 mg/day

OF-600: ofloxacin 600 mg/day

Table 11-2. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate		Treatment group	MIC (μg/ml) Inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml														Not done	Total (eradication rate, %)
			≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
GNR ^{b)}	<i>E. coli</i>	AM-200	2/2	1/ 1	15/15			1/1									1/1	20/20 (100)
		AM-300		3/ 3	5/ 5				1/3	2/2								11/13 (84.6)
		OF-600		10/10	3/ 3		1/1	1/1									1/1	16/16 (100)
	<i>Citrobacter</i> spp.	AM-200					1/1						0/1					1/ 2 (50.0)
		AM-300		1/ 1			1/1											2/ 2 (100)
		OF-600																
	<i>Klebsiella</i> spp.	AM-200			2/ 2	2/2												4/ 4 (100)
		AM-300			1/ 1	2/2		0/1										3/ 4 (75.0)
		OF-600			1/ 1	1/1												2/ 2 (100)
	<i>S. marcescens</i>	AM-200											0/1	0/1				0/ 2 (0)
		AM-300								1/1	0/1		1/1	1/3				3/ 6 (50.0)
		OF-600				1/1												1/ 1 (100)
	<i>P. aeruginosa</i>	AM-200							1/1		0/2		0/2		0/1	0/2		1/ 8 (12.5)
		AM-300						1/1							0/1			1/ 2 (50.0)
		OF-600						1/1		1/1	1/2		1/2		0/1	0/2		4/ 9 (44.4)
	<i>X. maltophilia</i>	AM-200																
		AM-300							2/2									2/ 2 (100)
		OF-600						1/1	1/1									2/ 2 (100)
	<i>A. calcoaceticus</i>	AM-200				1/1							1/2					2/ 3 (66.7)
		AM-300						1/1										1/ 1 (100)
		OF-600				1/1												1/ 1 (100)
	others	AM-200		1/ 1	1/ 1	1/1												3/ 3 (100)
		AM-300				1/1				1/1								2/ 2 (100)
		OF-600		2/ 2	1/ 1	1/1						1/1						5/ 5 (100)
sub-total		AM-200	2/2	2/ 2	18/18	4/4	1/1	1/1	1/1		0/2		1/6	0/1	0/1	0/2	1/1	31/42 (73.8)
		AM-300		4/ 4	6/ 6	3/3	1/1	2/3	3/5	4/4	0/1		1/1	1/3	0/1			25/32 (78.1)
		OF-600		12/12	5/ 5	4/4	1/1	3/3	1/1	1/1	1/2	1/1	1/2		0/1	0/2	1/1	31/36 (86.1)
Total (eradication rate, %)		AM-200	2/2 (100)	2/ 2 (100)	18/18 (100)	4/4 (100)	5/5 (100)	6/6 (100)	2/2 (100)	3/3 (100)	4/6 (66.7)	1/2 (50.0)	2/7 (28.6)	0/1 (0)	0/1 (0)	2/5 (40.0)	3/3 (100)	54/67 (80.6)
		AM-300		4/ 4 (100)	6/ 6 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	4/5 (80.0)	6/8 (75.0)	7/7 (100)	5/6 (83.3)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/4 (50.0)	0/1 (0)	1/2 (50.0)		45/53 (84.9)
		OF-600		12/12 (100)	5/ 5 (100)	5/5 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)	6/6 (100)	5/5 (100)	3/4 (75.0)	2/2 (100)	3/5 (60.0)	1/2 (50.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	3/4 (75.0)	58/66 (87.9)

No. of strains eradicated / no. of strains isolated

b) GNR: Gram-negative rods

AM-200: fleroxacin 200 mg/day

AM-300: fleroxacin 300 mg/day

OF-600: ofloxacin 600 mg/day

Table 12. Strains^{a)} appearing after treatment

	Isolate	No. of strains			Statistical test
		AM-200	AM-300	OF-600	
GPB ^{b)}	<i>S. epidermidis</i>	2	3		NS
	<i>S. haemolyticus</i>	1	2	2	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	2			
	<i>E. faecalis</i>		1		
	<i>E. faecium</i>			1	
	<i>E. durans</i>		1		
	<i>Enterococcus</i> sp.		1		
	<i>Aerococcus</i> sp.	1			
	<i>C. xerosis</i>	1			
	<i>Corynebacterium</i> spp.	3			
	sub-total	10	8	3	NS
GNR ^{c)}	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		
	<i>P. putida</i>	1			
	<i>A. calcoaceticus</i>			1	
	sub-total	2	1	1	
	Yeast		1	2	
	Total	12	10	6	
	No. of patients in whom strains appeared / total no. of patients (%)	9/50 (18.0%)	7/41 (17.1%)	5/43 (11.6%)	NS

a) regardless of bacterial count b) GPB: Gram-positive bacteria c) GNR: Gram-negative rods
 AM-200: fleroxacin 200 mg/day
 AM-300: fleroxacin 300 mg/day
 OF-600: ofloxacin 600 mg/day
 NS: not significant

Table 13. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Type of reaction	Day of appearance	Administration of test drug	Treatment	Day of disappearance	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test
AM-200	74	M	nausea and vomiting	0	withdrawn	none	0 (after 5 h)	++	definite	2/63 (3.2)	NS
	81	M	nausea	1	withdrawn	none	2	+	probable		
AM-300	79	F	nausea and dizziness	1	withdrawn	metoclopramide	2	++	definite	2/62 (3.2)	
	73	F	light-headedness, numbness of lower extremities	0	withdrawn	none	1	+	probable		
OF-600	66	F	nausea	0	withdrawn	none	1	+	probable	2/62 (3.2)	
	66	F	abdominal distension, insomnia	1	continued	none	6	+	possible		

AM-200: fleroxacin 200 mg/day
 AM-300: fleroxacin 300 mg/day
 OF-600: ofloxacin 600 mg/day
 NS: not significant

僅かに高い結果であった。

対照薬であるOFLXの複雑性尿路感染症に対する有効率は、開発時の一般臨床試験⁹⁾では1日600mg投与群で72例中79.2%と報告されており、今回の成績とほぼ同等であるが、この中にはカテーテル留置例も含まれているため、今回の対象と同じ第3群、第4群、第6群にかざってみると、有効率は39例中87.2%とかなり高くなっている。

また開発時の二重盲検比較試験¹⁰⁾では、全体では115例中80.9%の有効率であるが、同様に第3群、第4群、第6群にかざってみると、有効率は72例中87.5%と、やはり今回の成績よりは高い成績が報告されている。

これらの報告は6～8年前のものであり、その後このようにまとまった成績は報告されていないため、現状におけるOFLXの有効率がどの程度のものであるかは不明であるが、この間の原因菌の変遷、耐性菌の増加などを考慮すると、今回の検討で得られたOFLXの有効率76.7%は、ほぼ妥当な成績であると思われる。

一方fleroxacinについて一般臨床試験の全国集計成績¹¹⁾をみると、第3群、第4群、第6群をあわせた有効率は200mg1回投与例で60例中75.0%、300mg1回投与例で46例中78.3%となり、今回の成績にきわめて近似している。これらのことから、今回の検討は比較的少数例を対象とした検討ではあるが、ほぼ妥当な成績が得られたものと判断される。

AM-200群とAM-300群を比較した場合、有効率は前者で74.0%、後者で80.5%と、この間に有意差はないものの、有効率の差は6.5%あり、これをUTI疾患病態群毎に比較した場合にも、第6群で同等である以外は、第3群で11.9%、第4群で8.2%と、いずれもAM-300群が上回っていた。

一方細菌尿に対する効果では、陰性化率はAM-200群の62.0%に対しAM-300群では75.6%と13.6%の差が見られ、逆に菌交代率と不変率はAM-300群においてともに低く、また細菌学的効果においてもGPB、GNRのいずれに対してもAM-300群の効果がすぐれていた。

Table 14. Laboratory adverse reactions

Treatment group	AM-200	AM-300	OF-600	Statistical test
Incidence (%)	0/49 (0%)	0/48 (0%)	4*/52 (7.7%)	P<0.05

AM-200: fleroxacin 200 mg/day
AM-300: fleroxacin 300 mg/day
OF-600: ofloxacin 600 mg/day
*1) platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$): 13.9 $\rightarrow$ 7.4 $\rightarrow$ 13.3^{a)}
*2) s-GPT (U/l): 11 $\rightarrow$ 52
*3) s-GOT (U/l): 20 $\rightarrow$ 68 $\rightarrow$ 46^{a)}
s-GPT (U/l): 49 $\rightarrow$ 102 $\rightarrow$ 71^{a)}
*4) ALP (KAU/l): 13.9 $\rightarrow$ 15.4 $\rightarrow$ 13.4^{a)}
a) follow-up results

Table 15. Clinical values

Score Treatment group	100～80	79～60	59～40	39～20	19～0	Total	Mean $\pm$ SD	Statistical test
AM-200	21 (47.7)	8 (18.2)	3 (6.8)	7 (15.9)	5 (11.4)	44	65.6 $\pm$ 32.9	NS
AM-300	18 (48.6)	13 (35.1)	0	4 (10.8)	2 (5.4)	37	72.7 $\pm$ 24.8	
OF-600	19 (47.5)	12 (30.0)	1 (2.5)	3 (7.5)	5 (12.5)	40	70.1 $\pm$ 28.2	

AM-200: fleroxacin 200 mg/day
AM-300: fleroxacin 300 mg/day
OF-600: ofloxacin 600 mg/day
NS: not significant

(%)

この他にも、担当医師が判定した臨床効果においてもAM-300群における有効率が10.9%上回り、一方副作用、臨床検査値の異常変動発現率に関しては両群間に全く差を認めなかったため、これらを勘案して判定された有用性においては、平均点で7.1点AM-300群が高く、また60点以上の症例が占める頻度はAM-200群の65.9%に対しAM-300群では83.8%と、有用率においてAM-300群が高い傾向を示した。

このようにAM-200群とAM-300群における臨床効果を比較した場合、有意差とはならないものの、すべての点でAM-300群における成績がすぐれており、副作用、臨床検査におよぼす影響では全く差を認めないため、両者を勘案すると、AM-300群の有用性はAM-200群より高いものと考えられる。

これらの成績から、複雑性尿路感染症に対するfloxacinの臨床用量は、1日300mgが適当と結論した。

謝 辞

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

本研究に参加された研究施設および担当医師
(敬称略)

浦河赤十字病院泌尿器科：林 謙治

函館五稜郭病院泌尿器科：高木良雄，堀田浩貴

東京大学医学部附属病院泌尿器科：押 正也

東京都立豊島病院泌尿器科：岸 洋一

武蔵野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博

東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科：高見澤重教，

中内憲二

東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科：小野寺昭一

東京共済病院泌尿器科：斎藤 功

東海大学医学部附属病院泌尿器科：河村信夫

東海大学医学部附属東京病院泌尿器科：松下一男

東海大学医学部附属大磯病院泌尿器科：岡田敬司，

宮北英司

平塚市民病院泌尿器科：鈴木恵三

藤田学園保健衛生大学医学部

附属病院泌尿器科：日比秀夫

静岡赤十字病院泌尿器科：置塩康祐

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科：坂 義人，兼松 稔，

高橋義人

岐阜県立岐阜病院泌尿器科：酒井俊助，石原 哲

福井医科大学附属病院泌尿器科：蟹本雄右

神戸大学医学部附属病院泌尿器科：荒川創一，高木伸介

兵庫県立柏原病院泌尿器科：小川隆義

岡山大学医学部附属病院泌尿器科：公文裕巳，西谷嘉夫

岡山市立市民病院泌尿器科：難波克一

広島大学医学部附属病院泌尿器科：上田光孝

マツダ株式会社マツダ病院泌尿器科：中野 博

九州大学医学部附属病院泌尿器科：松本哲朗，加治慎一，

田中正利，

岩川愛一郎

広島赤十字病院泌尿器科：平田 弘，宮崎徳義，

田中 誠

三信会原病院泌尿器科：原 三信，小松 潔

鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科：川原和也

佐賀県立病院好生館泌尿器科：永田進一，萱島恒善

今給黎病院泌尿器科：川島尚志，小濱康彦

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設：渡辺邦友

文 献

- 1) Hirai K, Aoyama H, Hosaka M, Oomori Y, Niwata Y, Suzue S, Irikura T : In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 1059 ~ 1066, 1986
- 2) Aoyama H, Inoue M, Mitsuhashi S : In-vitro and in-vivo antibacterial activity of fleroxacin, a new fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 99 ~ 114, 1988
- 3) Nakashima M, Kanamaru M, Uematsu T, Takiguchi A, Mizuno A, Itaya T, Kawahara F, Ooie T, Saito S, Uchida H, Masuzawa K : Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D) : 133 ~ 144, 1988
- 4) 嶋田甚五郎：新薬シンボジウム，AM-833 (Fleroxacin)，2. 吸収・分布・代謝・排泄。 *Chemotherapy* 38 : 860 ~ 861, 1990
- 5) Kanimoto Y, Muranaka K, Kawada Y, Saito I : Value of once-a-day treatment with fleroxacin for urinary tract infection. *Reviews of Infectious Diseases* 11 (Suppl. 5) : 1358, 1989
- 6) 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
- 7) 河田幸道，清水保夫，蟹本雄右，村中幸二，磯松幸成，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
- 8) 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

9) 岸 洋一：新薬シンポジウム，DL-8280，臨床-
泌尿器科。Chemotherapy 31：615, 1983

10) 岸 洋一，仁藤 博，斎藤 功，西村洋司，新
島端夫，大森弘之，田中啓幹，藤田幸利，出口
浩一，小川暢也：複雑性尿路感染症に対する

DL-8280の薬効評価－Pipemidic acidとの二重盲
検比較試験－。泌尿紀要30：1307～1355, 1984

11) 河田幸道 新薬シンポジウム，AM-833
(Fleroxacin)，3.臨床2)泌尿器科。Chemotherapy
38：862～863, 1990

DOSE-FINDING STUDY ON FLEROXACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUKIMICHI KAWADA

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

YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

YOSHIO 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

NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE

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

KENICHIRO OKADA

Department of Urology, Fukui Medical School

SADAO KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School

TSUGURU USUI

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

JOICHI KUMAZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

NOBUYA OGAWA

Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

To find the optimal dose of fleroxacin in the treatment of complicated urinary tract infections, we performed a prospective, randomized multicentre clinical study using ofloxacin as the control drug. The patients were randomly assigned to receive 200 mg or 300 mg of fleroxacin once daily or 200 mg of ofloxacin t.i.d. for 5 days.

Both male and female out-patients without indwelling catheters were enrolled in this study. All of these patients were shown to have pyuria of at least 5 WBC/HPF, bacteriuria of at least 10^4 CFU/ml and identifiable underlying urinary tract disease. Overall clinical efficacy was evaluated on the basis of the criteria proposed by the Japanese UTI Committee.

Both excellent and moderate responses were obtained in 74.0% of 50 patients receiving 200 mg of fleroxacin, in 80.5% of 41 patients receiving 300 mg of fleroxacin and in 76.7% of 43 patients receiving 600 mg of ofloxacin. The differences were not statistically significant. The bacteriological eradication rates were 80.6%, 84.6% and 87.9% respectively, with no statistically significant difference. Clinical adverse reactions were observed in 3.2% of the patients in each group.

Our conclusion, based on our results, is that the optimal daily dose of fleroxacin in the treatment of complicated urinary tract infections is 300 mg.