

複雑性尿路感染症に対する HR 810 (ceftpirome) の至適用量検索試験

名出 頼男^{*1)}・日比 秀夫¹⁾・熊本 悦明²⁾・広瀬 崇興^{***2)}
 吉 岡 琢²⁾・西村 昌弘²⁾・三宅 正文³⁾・高塚 慶次⁴⁾
 阿曾 佳郎⁵⁾・岸 洋 ^{***5)}・押 正也⁵⁾・西村 洋司⁶⁾
 富永 登志⁶⁾・斉 藤 功⁷⁾・仁 藤 博⁸⁾・小島 弘敏⁹⁾
 鈴木 忠三^{***10)}・置塩 則彦¹¹⁾・浅野 晴好¹²⁾・河田 亨道¹³⁾
 坂 義人^{***13)}・兼 松 稔¹³⁾・小口 健一¹³⁾・藤本 佳則¹⁴⁾
 伊藤 康久¹⁵⁾・守殿 貞夫¹⁶⁾・荒川 創一^{***16)}・前田 浩志¹⁶⁾
 大島 秀夫¹⁷⁾・片岡 頌雄¹⁸⁾・大森 弘之¹⁹⁾・公文 裕巳^{***19)}
 近藤 捷嘉²⁰⁾・難波 克一²¹⁾・片山 泰弘²²⁾・赤枝 輝明²³⁾
 熊澤 浄一²⁴⁾・松本 哲朗^{***24)}・田中 正利²⁴⁾・眞崎 善二郎²⁵⁾
 長田 幸夫²⁶⁾・蓑 田 優²⁷⁾・上野 一恵^{***28)}・小川 暢也^{●●●●29)}

* : 執筆者

** : コントローラー

*** : 効果判定委員会メンバー

¹⁾藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室*, ²⁾札幌医科大学泌尿器科学教室

³⁾旭川赤十字病院泌尿器科, ⁴⁾砂川市立病院泌尿器科

⁵⁾東京大学医学部泌尿器科学教室, ⁶⁾三井記念病院泌尿器科

⁷⁾東京共済病院泌尿器科, ⁸⁾武蔵野赤十字病院泌尿器科

⁹⁾日赤医療センター泌尿器科, ¹⁰⁾平塚市民病院泌尿器科

¹¹⁾静岡赤十字病院泌尿器科, ¹²⁾愛知県済生会病院泌尿器科

¹³⁾岐阜大学医学部泌尿器科学教室, ¹⁴⁾高山赤十字病院泌尿器科

¹⁵⁾岐阜県立下呂温泉病院泌尿器科, ¹⁶⁾神戸大学医学部泌尿器科学教室

¹⁷⁾兵庫県立加古川病院泌尿器科, ¹⁸⁾西脇市立西脇病院泌尿器科

¹⁹⁾岡山大学医学部泌尿器科学教室, ²⁰⁾岡山赤十字病院泌尿器科

²¹⁾岡山市立市民病院泌尿器科, ²²⁾玉野市立市民病院泌尿器科

²³⁾津山中央病院泌尿器科, ²⁴⁾九州大学医学部泌尿器科学教室

²⁵⁾佐賀医科大学外科学泌尿器科部門, ²⁶⁾宮崎医科大学泌尿器科学教室

²⁷⁾県立宮崎病院泌尿器科, ²⁸⁾岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

²⁹⁾愛媛大学医学部薬理学教室

(平成2年8月21日受付・平成2年11月20日受理)

複雑性尿路感染症に対する ceftpirome (HR 810) の至適用量検索を本剤の2用量および ceftazidime (CAZ) の3群間で検討を行った。1) HR 810は1日1g (1g群)あるいは2g (2g群)を, また, CAZは1日2g (CAZ群)を2分割点滴静注により5日間投与した。2) 総投与症例145例中すべての条件がプロトコルに合致し有効性評価可能であった症例数は1g群43例, 2g群39例ならびにCAZ群44例で, 合計126例であった。3) 総合臨床効果の有効率は1g群69.8%, 2g群69.2%, CAZ群56.8%であり, 3時間に有意差は認められなかつ

た。4) 細菌尿に対する効果(陰性化+減少)は1g群53.5%, 2g群61.5%, CAZ群45.5%であり, 3群間に有意差は認められなかった。5) 膿尿に対する効果(正常化+改善)は1g群46.5%, 2g群56.4%, CAZ群50.0%であり, 3群間に有意差は認められなかった。6) 菌種別にみた細菌消失率はグラム陽性菌で1g群86%, 2g群85%, CAZ群71%, 腸内細菌群で1g群96%, 2g群100%, CAZ群89%, プドウ糖非発酵菌で1g群86%, 2g群67%, CAZ群68%であり, いずれも3群間に有意差は認められなかった。7) 副作用では症状・痛候(随伴反応)および臨床検査値異常発現例は, いずれの群においても少数で, いずれも軽度であった。総合的に検討した結果, 1g群, 2g群およびCAZ群の3群間に有効性および安全性の差は認められなかった。

Key words : cefpirome, 複雑性尿路感染, 不適用量検索試験, セフェム系抗生物質

Cefpirome (HR 810) は Hoechst 社 (ドイツ連邦共和国) と Roussel Uclaf 社 (フランス共和国) によって開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である (Fig. 1)。本剤は、腸内細菌科や *Pseudomonas* 科のグラム陰性菌のみならず、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性球菌に対して強い抗菌力を示すことがうたわれている^{1,2)}。点滴静注時の半減期は約 1.7 時間であり、投与後 24 時間以内に 80~95 % が未変化体で尿中に排泄される。また、第Ⅱ相一般臨床試験での複雑性尿路感染症に対する治療成績からも、その有効性・安全性が示唆されている³⁾。

そこで今回我々は、本薬剤の比較試験を行う前段階として、ceftazidime (CAZ) を対照薬とした HR 810 の複雑性尿路感染症に対する用量検索試験を実施した。以下その成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 対照薬選定の根拠と投与量の設定

Ceftazidimeは緑膿菌に対する抗菌力も強く、既存の薬剤中では体内動態も含めHR 810に最も近似したものと考えられる。したがって今回の検討に当たってはこの薬剤を対照薬に選定した。1日投与量は、HR 810の一般臨床試験成績より考え、本剤は1日1gを2回分割投与および1日2gを2回分割投与とし、CAZは常用量である1日2gを2回分割投与が適当と考えこの3群を比較することとした。

2. 对象

1988年3月より9月までの間に全国27施設の泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者を対象とした。患者条件はUTI薬効評価基準第3版（以下UTI基

準)⁵⁾に準拠した。また、16歳以上の同意能力のある症例とした。なお、原則として次の項目のいずれかに該当する症例は除外することとした。

- 1) 悪性腫瘍あるいは血液疾患等基礎疾患または合併症がきわめて重篤な患者。
- 2) きわめて重症で予後が不良と推測される患者。
- 3) 起炎菌がHR 810 あるいはCAZ に対し明らかに無効と考えられる患者（クラミジア、真菌等）。
- 4) 心臓、肝臓、腎臓あるいは甲状腺に重篤な機能障害のある患者。
- 5) HR 810 あるいはCAZ 皮内反応陽性の患者。
- 6) β -ラクタム剤に過敏症の既往歴を有する患者。
- 7) 本試験直前にHR 810 あるいはCAZ が投与された患者。
- 8) 本試験開始前に、抗菌性薬剤が投与され、すでに症状の改善しつつある患者。
- 9) 妊婦および妊婦している可能性のある患者。
- 10) 授乳中の患者。
- 11) フロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とする患者。
- 12) その他、主治医が本試験の対象として不適と認めた患者。

3. 使用藥劑

薬剤は1症例分として投薬用10バイアル、予備2バイアルの計12バイアルを一箱に収め包装上識別不能として厳封し、コントローラーにより6症例分を1組として無作為割り付けが行われた。本試験のコントローラーは小川暢也が担当し、各薬剤含有量の正確性、薬剤の識別不能性の保証、薬剤の割り付け、key-codeの保管および開封、key-code 開封後のデータの不変性の保証など試験の公平さの保証と解析に当たった。本試験の開始前および終了後の含有試験は、コントローラーが無作為に抽出したサンプルを、京都薬科大学微生物学教室（西野武志教授）に依頼して、実施した。

4. 投与方法

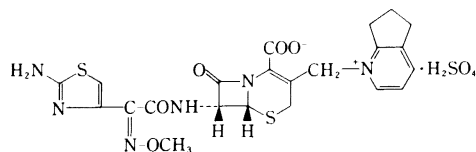


Fig. 1. Structure of cefpirome

各薬剤とも1回1バイアルを100 ml生理食塩液に溶解し60分の点滴静注で1日2回5日間連続投与することを原則とした。

5. 観察および検査項目

UTI基準に従った方法の他に、細菌尿の検査は可能な限り毎日実施した。尿中細菌数測定はdip slide (第一化学薬品製ウリカルト[®], 以下ウリカルトと略す)あるいは各施設の検査室で行われている定量法によって行った。さらに、ウリカルトを岐阜大学嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の分離・同定およびMIC (日本化学療法学会標準法⁹⁾)の測定を行った。一般臨床検査は投与開始前と終了後に行った。患者背景については年齢別、性別、疾患病態群別等に加え、糖尿病など感染に影響を与える可能性のある因子について、3群間の分布も検討した。

6. 臨床効果、安全性ならびに有用性の判定

試験終了後、key-code開封前に個々の症例の有効性および安全性、それぞれの採否について、効果判定委員会で協議し、解析対象例を決定し、臨床効果ならびに安全性の検討を行った。

1) 臨床効果の判定

臨床効果の判定は、UTI基準に従って行った。これとは別に主治医により著効、有効、やや有効、無効の4段階判定も行った。

2) 安全性の検討

副作用については評価可能なすべての症例を対象とした。随伴反応または臨床検査値の異常変動が認められた場合には、主治医が投与薬剤との関連度を、明らかに関連あり、多分関連あり、関連なしとはいえない、

関連なしの4段階および関連不明のいずれかに判定し、これらの結果を総合して、安全性を副作用なし、副作用ありのいずれかで判定した。

3) 有用性の判定

有用性の判定は、UTI基準に従い長さ10cmのアナログスケールを用いて行った。

7. Key codeの開封および解析方法

試験終了後研究参加者の立ち会いのもと、除外、脱落などの症例の取り扱いおよび臨床効果、副作用、臨床検査値などの判定について異議のないことを確認した後、key codeを開封した。

解析方法はデータの性質に応じて、 χ^2 検定、Kruskal-Wallis one way analysis of varianceあるいはDunnの多重比較を用い、有意水準は5%とした。

II. 成 績

1. 含量試験

含量試験の成績は、各試験薬剤の表示力価に対して、試験開始前ではHR 810 0.5 g バイアル106.1%, HR 810 1 g バイアル104.0%, CAZ 1 g バイアル107.6%であり、また試験終了後では、それぞれ102.9%, 102.6%, 99.5%で、3薬剤とも試験薬剤として規格に合致していることが確認された。

2. 検討症例数

薬剤を投与された総症例数は145で、その内訳は、HR 810 1 g 群50例、HR 810 2 g 群47例、CAZ 2 g 群48例 (以下それぞれ1 g 群、2 g 群、CAZ 群と略す)であった (Table 1)。このうち、臨床効果について解析可能であった症例数は126例、随伴反応について検討可能であった数は143例、臨床検査値については

Table 1. Patients in study

Items	No. of patients	1 g	2 g	CAZ	χ^2 test
Total no. of patients	145	50	47	48	$\chi^2=3.407$ df=4 p=0.492
Excluded	14	5	7	2	
Dropped out	5	2	1	2	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	126	43	39	44	
No. of patients evaluated for adverse reactions	143	50	46	47	
No. of patients evaluated for abnormal laboratory findings	139	46	46	47	

CAZ, ceftazidime

Table 2 1. Background characteristics

Items		No. of patients	1 g	2 g	CAZ	χ^2 test
Sex	Male	99	32	31	36	$\chi^2 = 0.735$ df = 2 p = 0.692
	Female	27	11	8	8	
Age (y)	20 ~ 29	2	1	0	1	$\chi^2 = 10.378$ df = 12 p = 0.583
	30 ~ 39	3	2	1	0	
	40 ~ 49	6	1	1	4	
	50 ~ 59	11	3	2	6	
	60 ~ 69	34	9	12	13	
	70 ~ 79	41	16	12	13	
	80 ~	29	11	11	7	
Diagnosis	Pyelonephritis	34	14	5	15	$\chi^2 = 10.687$ df = 4 p = 0.030*
	Cystitis	80	22	32	26	
	Post-prostatectomy	12	7	2	3	
Type of infection	group 1	23	10	10	3	$\chi^2 = 16.136$ df = 10 p = 0.096
	Monomicrobial group 2	4	3	1	0	
	infection group 3	8	2	1	5	
	group 4	20	5	9	6	
	Polymicrobial group 5	40	13	12	15	
	infection group 6	31	10	6	15	
	Monomicrobial infection	55	20	21	14	$\chi^2 = 4.296$ df = 2 p = 0.117
	Polymicrobial infection	71	23	18	30	
Indwelling catheter	—	63	20	17	26	$\chi^2 = 2.305$ df = 2 p = 0.316
	+	63	23	22	18	
Diabetes	—	114	35	37	42	$\chi^2 = 6.255$ df = 2 p = 0.044*
	+	12	8	2	2	
Concomitant drug	—	115	41	34	40	$\chi^2 = 1.724$ df = 2 p = 0.422
	+	11	2	5	4	
Subjective symptoms	—	84	25	28	31	$\chi^2 = 2.153$ df = 2 p = 0.341
	+	42	18	11	13	
Body temperature	$\geq 39^\circ\text{C}$	4	2	0	2	$\chi^2 = 4.605$ df = 6 p = 0.595
	$38^\circ\text{C} \sim$	9	5	2	2	
	$37^\circ\text{C} \sim$	18	7	6	5	
	$< 37^\circ\text{C}$	95	29	31	35	

CAZ, ceftazidime

Table 2 2. Background characteristics

Items		No. of patients	1 g	2 g	CAZ	χ^2 test
Pyuria	† (5~9 cells/hpf)	9	4	2	3	$\chi^2 = 3.850$ df = 6 p = 0.697
	‡ (10~29 cells/hpf)	28	8	11	9	
	§	42	16	9	17	
		47	15	17	15	
Bacteriuria (cells/ml)	10 ⁴	14	6	3	5	$\chi^2 = 5.400$ df = 8 p = 0.714
	10 ⁵	38	14	10	14	
	10 ⁶	32	12	12	8	
	10 ⁷	41	11	14	16	
	10 ⁸	1	0	0	1	
Degree of severity of UTI	Severe	16	7	6	3	$\chi^2 = 2.459$ df = 4 p = 0.652
	Moderate	80	26	23	31	
	Mild	30	10	10	10	
Degree of intractability of UTI	Severe	23	9	5	9	$\chi^2 = 2.549$ df = 4 p = 0.636
	Moderate	85	30	28	27	
	Mild	18	4	6	8	

CAZ, ceftazidime

139例であった。

3. 患者背景

臨床効果判定を行いた 126 例につき、症例ごとに各種背景因子を検討した。その結果、感染症診断名別分布で 2 g 群が他群に比し腎盂腎炎が少なく、膀胱炎が多かったことと、糖尿病が 1 g 群に多くみられたことを除き、3 群間に偏りは認められなかった (Table 2)。また、投与前尿中細菌は 1 g 群から 77 株、2 g 群から 61 株、CAZ 群から 92 株が分離されたが、菌種としては 3 群ともに *E. faecalis* と *Pseudomonas aeruginosa* が最も多く分離され、菌種の分布に関して 3 群間に有意差は認められなかった (Table 3)。

投与前分離菌に対する 2 薬剤の MIC は、1 g 群の 77 株中 67 株 (87.0 %), 2 g 群の 61 株中 52 株 (85.2 %), CAZ 群の 92 株中 75 株 (81.5 %) 計 194 株について測定されたが、HR 810 および CAZ の MIC 分布のいずれに関しても 3 群間に有意差を認められなかった (Fig. 2)。

4. 臨床成績

1) 総合臨床効果

UTI 基準による有効率は、1 g 群 69.8%, 2 g 群 69.2 %, CAZ 群 56.8 % であり、3 群間に有意差は認めず、また、疾患病態群別においても同様であった (Tables 4, 5)。3 群間に分布の偏りが見られた項目 (腎盂腎

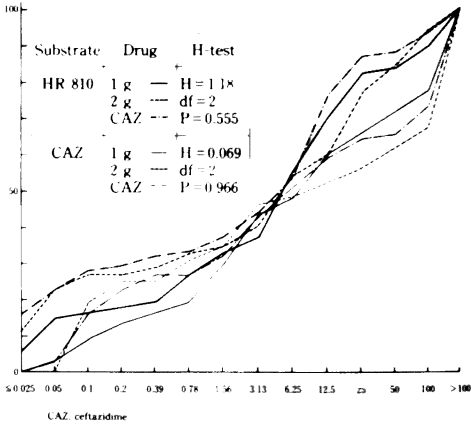


Fig. 2. Susceptibility of clinical isolates from urine before treatment (10⁶ cells/ml)

炎、膀胱炎、糖尿病) 別に総合臨床効果を比較したが、いずれの項目においても 3 群の有効率の間に有意の差は見られず (Table 6), またその分布を直接修正比率により補正した場合の有効率も推定したが、補正前値との差はわずかで、3 群間の有効率比較に影響をおよぼすほどのものではなかった (Table 7)。

細菌尿に対する効果 (陰性化+減少) は、1 g 群 53.5

Table 3. Organisms isolated from urine before treatment

Organisms		Total no. of strains	1 g	2 g	CAZ	χ^2 test
Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	8	4	1	3	$\chi^2=37.101$ df=32 p=0.245
	<i>S. epidermidis</i>	7	3	1	3	
	<i>E. faecalis</i>	42	10	14	18	
	<i>E. faecium</i>	8	2	2	4	
	Others	10	2	2	6	
Gram-negative rods	<i>E. coli</i>	16	2	8	6	
	<i>C. freundii</i>	6	4	2	0	
	<i>K. pneumoniae</i>	16	6	4	6	
	<i>E. cloacae</i>	4	2	0	2	
	<i>E. aerogenes</i>	6	0	3	3	
	<i>S. marcescens</i>	15	7	2	6	
	<i>Proteus</i> sp.	7	2	1	4	
	<i>P. aeruginosa</i>	40	13	15	12	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	8	4	1	3	
	<i>A. calcoaceticus</i>	8	2	0	6	
	<i>X. maltophilia</i>	5	2	2	1	
	Others	24	12	3	9	
Total		230	77	61	92	
Gram-positive cocci		75	21	20	34	$\chi^2=1.790$ df=2 p=0.409
Gram-negative rods		155	56	41	58	

CAZ, ceftazidime

%, 2 g 群 61.5 %, CAZ 群 45.5 % であり, 2 g 群が最も高い値を示したが, 3 群間に有意差は認めず, また, 疾患病態群別においても同様であった (Table 8)。

膿尿に対する効果 (正常化+改善) は, 1 g 群 46.5 %, 2 g 群 56.4 %, CAZ 群 50.0 % であり, 2 g 群, CAZ 群, 1 g 群の順に高かったが, 3 群間に有意差は認められず, また, 疾患病態群別にみても同様であった (Table 9)。

2) 細菌学的効果

i. 菌種別細菌消失率

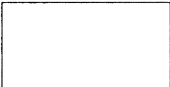
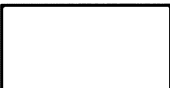
E. faecalis を中心としたグラム陽性菌の消失率は, 1 g 群 86 % (18/21), 2 g 群 85 % (17/20), CAZ 群 71 % (24/34) であった。また, *Escherichia coli* 等の腸内細菌群では 1 g 群 96 % (22/23), 2 g 群 100 % (20

/20), CAZ 群 89 % (24/27) であり, *P. aeruginosa* を中心とするブドウ糖非発酵菌では 1 g 群 86 % (18/21), 2 g 群 67 % (12/18), CAZ 群 68 % (15/22) であり, いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。なお, 全分離菌に対する菌消失率は 1 g 群 87 % (67/77), 2 g 群 85 % (52/61), CAZ 群 78 % (72/92) であり, 3 群間に有意差は認められなかった (Table 10)。

ii. 投与後出現菌

投与後出現菌は, それぞれ 1 g 群 43 例中 18 例から 28 株, 2 g 群 39 例中 14 例から 17 株, CAZ 群 44 例中 18 例から 22 株であったが, 投与後出現菌を認めた症例の頻度に関して 3 群間に有意差は認められなかった (Table 11)。

Table 4. Overall clinical efficacy evaluation

Bacteriuria		Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	1 g		5	6	12	23 (53.5%)
	2 g		8	6	9	23 (59.0%)
	CAZ		11	1	7	19 (43.2%)
Decreased	1 g		0	0	0	0 (0.0%)
	2 g		1	0	0	1 (2.6%)
	CAZ		0	0	1	1 (2.3%)
Replaced	1 g		3	4	4	11 (25.6%)
	2 g		3	0	4	7 (17.9%)
	CAZ		3	2	4	9 (20.5%)
Unchanged	1 g		1	1	7	9 (20.9%)
	2 g		3	1	4	8 (20.5%)
	CAZ		3	2	10	15 (34.1%)
Effect on pyuria	1 g		9 (20.9%)	11 (25.6%)	23 (53.5%)	patient total 43
	2 g		15 (38.5%)	7 (17.9%)	17 (43.6%)	39
	CAZ		17 (38.6%)	5 (11.4%)	22 (50.0%)	44
	Excellent	1 g	5 (11.6%)	overall efficacy rate		
		2 g	8 (20.5%)			
		CAZ	11 (25.0%)			
	Moderate	1 g	25 (58.1%)			
		2 g	19 (48.7%)			
		CAZ	14 (31.8%)			
	Poor	1 g	13 (30.2%)			
		2 g	12 (30.8%)			
		CAZ	19 (43.2%)			

CAZ, ceftazidime

3) 安全性

薬剤が投与された145例中投与開始後、既存の腎機能障害が判明したために投与が中止された2g群およびCAZ群の各1例（それぞれS-Cr 5.0, BUN 76および、S-Cr 4, 4, BUN 59）を除いた143例が随伴反応の評価対象となったが、1g群に発疹(投与中止後副腎皮質ホルモン剤の投与により消失)が1例みられた

のみで他群には認められなかった (Table 12)。

また、投薬開始前および終了後3日以内に検査の行われた症例で、臨床検査値の異常変動が見られ、主治医によりこの変動と薬剤投与との関連を否定されなかったものは1g群46例中3例5項目、2g群46例中3例5項目、CAZ群47例中1例1項目であったが、3群の発現率の間に有意差は認められなかった (Table

Table 5. Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		Drug	No. of (percent patients (of total))	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate	H test
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 g	10 (23%)	1	6	3	7/10 (70.0%)	
		2 g	10 (26%)	0	6	4	6/10 (60.0%)	
		CAZ	3 (7%)	1	0	2	1/3	
	group 2 (post- prostatectomy)	1 g	3 (7%)	0	2	1	2/3	—
		2 g	1 (3%)	0	1	0	1/1	
		CAZ	0	0	0	0	—	
	group 3 (upper UTI)	1 g	2 (5%)	1	1	0	2/2	—
		2 g	1 (3%)	0	1	0	1/1	
		CAZ	5 (11%)	2	1	2	3/5	
	group 4 (lower UTI)	1 g	5 (12%)	1	4	0	5/5	—
		2 g	9 (23%)	5	2	2	7/9	
		CAZ	6 (14%)	4	0	2	4/6	
	sub-total	1 g	20 (47%)	3	13	4	16/20 (80.0%)	H = 0.236
		2 g	21 (54%)	5	10	6	15/21 (71.4%)	df = 2
		CAZ	14 (32%)	7	1	6	8/14 (57.1%)	P = 0.889
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 g	13 (30%)	1	4	8	5/13 (38.5%)	H = 1.602
		2 g	12 (31%)	3	4	5	7/12 (58.3%)	df = 2
		CAZ	15 (34%)	2	4	9	6/15 (40.0%)	P = 0.449
	group 6 (no indwelling catheter)	1 g	10 (23%)	1	8	1	9/10 (90.0%)	—
		2 g	6 (15%)	0	5	1	5/6	
		CAZ	15 (34%)	2	9	4	11/15 (73.3%)	
	sub-total	1 g	23 (53%)	2	12	9	14/23 (60.9%)	H = 0.521
		2 g	18 (46%)	3	9	6	12/18 (66.7%)	df = 2
		CAZ	30 (68%)	4	13	13	17/30 (56.7%)	P = 0.771
Total		1 g	43 (100%)	5	25	13	30/43 (69.8%)	H = 0.391
		2 g	39 (100%)	8	19	12	27/39 (69.2%)	df = 2
		CAZ	44 (100%)	11	14	19	25/44 (56.8%)	P = 0.822

CAZ, ceftazidime

13)。以上の結果を総合して、主治医により副作用と判定されたものは、1g群4例、2g群3例、CAZ群1例であり、3群間に有意差は認められなかった。

5) 主治医判定による臨床効果および有用性

委員会による有効性の判定とは別に、主治医によりそれぞれ判定された有効率（著効＋有効）は、1g群74.4％、2g群76.7％、CAZ群68.2％であり、3群間に有意差は認められなかった (Table 14)。また主治医

Table 6. Overall clinical efficacy classified by background characteristics

Items		Drug	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate	H test
Diagnosis	pyelonephritis	1 g	14 (33%)	2	7	5	9/14 (64.3%)	H = 0.091 df = 2 p = 0.955
		2 g	5 (13%)	0	3	2	3/5	
		CAZ	15 (34%)	2	5	8	7/15 (46.6%)	
	cystitis	1 g	22 (51%)	3	13	6	16/22 (72.7%)	
		2 g	32 (82%)	8	14	10	22/32 (68.8%)	
		CAZ	26 (59%)	9	6	11	15/26 (57.7%)	
	post prostatectomy	1 g	7 (16%)	0	5	2	5/7	
		2 g	2 (5%)	0	2	0	2/2	
		CAZ	3 (7%)	0	3	0	3/3	
Diabetes		1 g	35 (81%)	4	19	12	23/35 (65.7%)	H = 0.573 df = 2 p = 0.751
		2 g	37 (95%)	7	18	12	25/37 (67.6%)	
		CAZ	42 (95%)	9	14	19	23/42 (54.8%)	
	+	1 g	8 (19%)	1	6	1	7/8	—
		2 g	2 (5%)	1	1	0	2/2	
		CAZ	2 (5%)	2	0	0	2/2	

CAZ, ceftazidime

Table 7. Directly adjusted rates of overall clinical efficacy

Drug	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate	Directly adjusted rates (overall efficacy rates)	
						diagnosis	diabetes
1 g	43	5	25	13	69.8%	70.3%	67.8%
2 g	39	8	19	12	69.2%	69.4%	70.7%
CAZ	44	11	14	19	56.8%	58.7%	59.1%

CAZ, ceftazidime

が有効性と安全性を勘案して判定した有用性(中央値)は1 g群 83, 2 g群 85, CAZ群 79.5であり, 3群間に有意差は認められなかった (Table 15)。

III. 考 察

今回の新セフェム系抗生物質である HR 810 の用量検索試験に当たって, 我々は本剤の複雑性尿路感染症に対する一般臨床試験成績等を勘案して, 1日量1 g

と2 gの2用量を, また対照薬である CAZ は標準的用量である1日2 g投与を選定した。

3群間の患者背景の分布において, 感染症診断名別で2 g群で腎盂腎炎が少なく膀胱炎が多かったこと, 糖尿病が1 g群に多くみられたことをのぞき, 3群間に偏りは認められなかった。

委員会判定による総合臨床効果の有効率は, 1 g群

Table 8. Efficacy on bacteriuria classified by type of infection

Group		Drug	No. of patients	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	El. + De.	H test
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 g	10	6	0	3	1	6/10 (60.0%)	—
		2 g	10	5	0	2	3	5/10 (50.0%)	
		CAZ	3	1	0	1	1	1/3	
	group 2 (post-prostatectomy)	1 g	3	2	0	0	1	2/3	
		2 g	1	1	0	0	0	1/1	
		CAZ	0	0	0	0	0	—	
	group 3 (upper UTI)	1 g	2	2	0	0	0	2/2	
		2 g	1	1	0	0	0	1/1	
		CAZ	5	3	0	0	2	3/5	
	group 4 (lower UTI)	1 g	5	4	0	1	0	4/5	
		2 g	9	7	0	2	0	7/9	
		CAZ	6	4	0	0	2	4/6	
	sub-total	1 g	20	14	0	4	2	14/20 (70.0%)	H = 1.365
		2 g	21	14	0	4	3	14/21 (66.7%)	df = 2
		CAZ	14	8	0	1	5	8/14 (57.1%)	P = 0.505
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 g	13	2	0	4	7	2/13 (15.4%)	H = 2.448
		2 g	12	6	0	2	4	6/12 (50.0%)	df = 2
		CAZ	15	4	0	5	6	4/15 (26.7%)	P = 0.294
	group 6 (no indwelling catheter)	1 g	10	7	0	3	0	7/10 (70.0%)	—
		2 g	6	3	1	1	1	4/6	
		CAZ	15	7	1	3	4	8/15 (53.3%)	
	sub-total	1 g	23	9	0	7	7	9/23 (39.1%)	H = 0.701
		2 g	18	9	1	3	5	10/18 (55.6%)	df = 2
		CAZ	30	11	1	8	10	12/30 (40.0%)	P = 0.704
Total		1 g	43	23	0	11	9	23/43 (53.5%)	H = 2.740
		2 g	39	23	1	7	8	24/39 (61.5%)	df = 2
		CAZ	44	19	1	9	15	20/44 (45.5%)	P = 0.254

El: eliminated De: decreased
CAZ, ceftazidime

と 2 g 群が CAZ 群を数字の上ではやや上回っていたが、3 群間に有意差は認められなかった。感染症診断名別および糖尿病有無の分布に偏りが認められたため、それぞれの背景別に総合臨床効果を 3 群間で比較した

が有意差は認められなかった。また、感染症診断名別および糖尿病有無の分布の偏りが効果に影響をおよぼす可能性を考慮して、直接修正比率により有効率を推定したが、修正前とほぼ同じ結果であった。細菌尿に

Table 9. Efficacy in pyuria classified by type of infection

		Group	Drug	No. of patients	Cleared	Decreased	Unchanged	Cl + De	H test
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 g	10	1	3	6	4/10 (40.0%)	-	
		2 g	10	1	1	8	2/10 (20.0%)		
		CAZ	3	1	0	2	1/3		
	group 2 (post prostatectomy)	1 g	3	0	0	3	0/3		
		2 g	1	0	0	1	0/1		
		CAZ	0	0	0	0	-		
	group 3 (upper UTI)	1 g	2	1	0	1	1/2	-	
		2 g	1	0	1	0	1/1		
		CAZ	5	2	0	3	2/5		
	group 4 (lower UTI)	1 g	5	2	3	0	5/5		
		2 g	9	5	1	3	6/9		
		CAZ	6	4	0	2	4/6		
	sub-total	1 g	20	4	6	10	10/20 (50.0%)	H=0.806 df=2 P=0.668	
		2 g	21	6	3	12	9/21 (42.9%)		
		CAZ	14	7	0	7	7/14 (50.0%)		
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 g	13	3	3	7	6/13 (46.2%)	H=2.387 df=2 P=0.303	
		2 g	12	6	3	3	9/12 (75.0%)		
		CAZ	15	6	2	7	8/15 (53.3%)		
	group 6 (no indwelling catheter)	1 g	10	2	2	6	4/10 (40.0%)	-	
		2 g	6	3	1	2	4/6		
		CAZ	15	4	3	8	7/15 (46.7%)		
	sub-total	1 g	23	5	5	13	10/23 (43.5%)	H=4.203 df=2 P=0.122	
		2 g	18	9	4	5	13/18 (72.2%)		
		CAZ	30	10	5	15	15/30 (50.0%)		
Total		1 g	43	9	11	23	20/43 (46.5%)	H=1.916 df=2 P=0.384	
		2 g	39	15	7	17	22/39 (56.4%)		
		CAZ	44	17	5	22	22/44 (50.0%)		

Cl: cleared De: decreased
CAZ, ceftazidime

に対する効果（陰性化＋減少）および、膿尿に対する効果（正常化＋改善）のいずれの見方をとつても、3群間に有意差は見られなかった。しかし、疾患病態群別の第5群において1g群と2g群を比較すると、総合臨

床効果、膿尿（正常化＋改善）および細菌尿（陰性化＋減少）のいずれの見方をとつても、有意差は認められなかったものの後者が前者より高い値を示した。したがって、この第5群のごとく難治性の高い症例では、

Table 10. Bacteriological response classified by organism isolated before treatment

Isolates	1 g			2 g			CAZ			χ^2 test
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
<i>S. aureus</i>	4	4	0	1	1	0	3	2	1	
<i>S. epidermidis</i>	3	3	0	1	1	0	3	3	0	
<i>E. faecalis</i>	10	9(90)	1	14	14(100)	0	18	13(72)	5	$\chi^2=5.159$ df=2 P=0.076
<i>E. faecium</i>	2	0	2	2	0	2	4	1	3	
Sub total	19	16(84)	3	18	16(89)	2	28	19(68)	9	$\chi^2=3.393$ df=2 P=0.183
Gram positive others	2	2	0	2	1	1	6	5	1	—
Gram-positive cocci sub-total	21	18(86)	3	20	17(85)	3	34	24(71)	10	$\chi^2=2.422$ df=2 P=0.298
<i>E. coli</i>	2	2	0	8	8	0	6	6	0	
<i>C. freundii</i>	4	4	0	2	2	0	0	0	0	—
<i>K. pneumoniae</i>	6	6	0	4	4	0	6	6	0	—
<i>E. cloacae</i>	2	2	0	0	0	0	2	2	0	—
<i>E. aerogenes</i>	0	0	0	3	3	0	3	3	0	—
<i>S. marcescens</i>	7	6	1	2	2	0	6	4	2	—
<i>Proteus</i> sp.	2	2	0	1	1	0	4	3	1	—
Sub-total	23	22(96)	1	20	20(100)	0	27	24(89)	3	$\chi^2=2.715$ df=2 P=0.253
<i>P. aeruginosa</i>	13	11(85)	2	15	10(67)	5	12	6(50)	6	$\chi^2=3.416$ df=2 P=0.181
<i>Pseudomonas</i> sp.	4	3	1	1	1	0	3	3	0	—
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2	0	0	0	0	6	5	1	—
<i>X. maltophilia</i>	2	2	0	2	1	1	1	1	0	—
Sub-total	21	18(86)	3	18	12(67)	6	22	15(68)	7	$\chi^2=2.373$ df=2 P=0.305
Gram-negative others	12	9(75)	3	3	3	0	9	9	0	—
Gram-negative rods sub-total	56	49(88)	7	41	35(85)	6	58	48(83)	10	$\chi^2=0.509$ df=2 P=0.775
Total	77	67(87)	10	61	52(85)	9	92	72(78)	20	$\chi^2=2.566$ df=2 P=0.277

CAZ, ceftazidime

Table 11. Strains* appearing after treatment

Isolate	Total no. of strains	1 g	2 g	CAZ
<i>S. simulans</i>	1			1
<i>S. haemolyticus</i>	1	1		
<i>S. morbillorum</i>	1			1
<i>Streptococcus</i> γ haemolyticus	2	1	1	
<i>E. faecalis</i>	5		1	4
<i>E. faecium</i>	15	5	3	7
<i>E. avium</i>	2	1		1
<i>Micrococcus</i> sp.	2		1	1
Catalase negative GPC	1		1	
<i>S. marcescens</i>	3		2	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	2		1
<i>P. putida</i>	1	1		
<i>P. cepacia</i>	2	2		
<i>P. acidovorans</i>	1	1		
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1		
<i>X. maltophilia</i>	4		3	1
<i>A. xylosoxidans</i>	5	5		
<i>A. faecalis</i>	1		1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1		
<i>F. gleum</i>	1	1		
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1		
<i>Candida</i> sp.	2	1	1	
YLO	11	4	3	4
Gram positive	30	8	7	15
Gram negative	24	15	6	3
Fungus	13	5	4	4
Total	67	28	17	22

Item	No. of patients	1 g	2 g	CAZ	χ^2 test
No. of patients in whom no strains appeared	76	25	25	26	$\chi^2=0.346$ df=2
No. of patients in whom strains appeared	50	18	14	18	p=0.841

* regardless of bacterial count
CAZ, ceftazidime

Table 12. Side effects

Drug	Sex Age	Symptom	Severity	Date of appearance	Relation to the drug	Administration	Incidence (%)
1 g	M 68	rash	#	starting day	definite	discontinued	1/50 (2.0)
2 g							0/46 (0)
CAZ							0/47 (0)

CAZ, ceftazidime

Table 13. Cases with aggravated laboratory test results

Drug	Age (y)	Sex	Items and changes of abnormal values	Incidence (%)	χ^2 test
1 g	67	M	NAG (2.0 → 13.4)	3/46 (6.5)	$\chi^2=1.256$ df=2 p=0.534
	64	F	Al-P (120 → 365), γ -GTP (15 → 165)		
	77	M	GOT (18 → 55), GPT (15 → 70)		
2 g	72	M	NAG (3.8 → 7.9)	3/46 (6.5)	
	86	M	GOT (29 → 37), GPT (28 → 38)		
	73	M	GOT (27 → 95), GPT (14 → 54)		
CAZ	79	M	Eosi. (3 → 21.5)	1/47 (2.1)	

CAZ, ceftazidime

Table 14. Clinical efficacy evaluated by doctors in charge

Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate	H-test
1 g	43	9	23	8	3	74.4%	H=0.453 df=2 p=0.797
2 g	39	10	20	3	6	76.9%	
CAZ	44	11	19	4	10	68.2%	

CAZ, ceftazidime

Table 15. Clinical usefulness evaluated by doctors in charge

Drug	No. of patients	Median	Quantiles		H-test
			75%	25%	
1 g	43	83	88	74	H=1.370 df=2 p=0.504
2 g	39	85	94	68	
CAZ	44	79.5	92.5	47	

CAZ, ceftazidime

1日2g投与が必要となる可能性があると考えられた。

細菌学的に見た効果を菌種別に分析すると、*E. faecalis* を中心としたグラム陽性菌の消失率はCAZ群が有意差はないものの、やや低く、また、*E. coli* 等の腸内細菌群、*P. aeruginosa* を中心とするブドウ糖非発酵菌による感染症例でも、数字の上で有効率に多少の差はあるが、いずれも有意ではなかった。ちなみに、全分離菌に対する細菌消失率はCAZ群が多少低いのみで投与後出現菌の見られた症例数も含んで3群間に有意差は認められなかった。

主治医により副作用ありと判定された自他覚的副作用（随伴反応および臨床検査値異常変動）の発現頻度および主治医判定による臨床効果と有用性においても3群間に有意差は認められなかった。

以上により、1g群と2g群との間に、有効性ならびに安全性に有意の差は認められなかったが、疾患病態

群第5群に属する難治性の高い症例では1日2g投与が必要であることが示唆された。

文 献

- 1) Machka K, Braveny I. In vitro activity of HR 810, a new broad spectrum cephalosporin. Eur. J. Clin. Microbiol. 2: 345~349, 1983
- 2) Beptrtram M A, Bruckner D A, Young L S: In vitro activity of HR 810, a new cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 26: 277~279, 1984
- 3) 第38回日本化学療法学会総会, 千葉シンポジウム. HR 810, 長崎, 1990
- 4) 第30回日本化学療法学会総会, 千葉シンポジウム. SN 401, 東京, 1982
- 5) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準(第3版). Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 6) 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

DOSE-FINDING STUDY OF HR 810 (CEFPIROME) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Yorio Naide^{*1)}, Hideo Hibi¹⁾, Yoshiaki Kumamoto²⁾, Takaoki Hirose^{***2)},
Migaku Yashioka²⁾, Masahiro Nishimura²⁾, Masafumi Miyake³⁾, Keiji Takatsuka⁴⁾,
Yoshio Aso⁵⁾, Hiroichi Kishi^{***5)}, Masaya Oshi⁵⁾, Yoji Nishimura⁶⁾,
Takashi Tominaga⁶⁾, Isao Saito⁷⁾, Hiroshi Nito⁸⁾, Hiroyuki Kojima⁹⁾,
Keizo Suzuki^{***10)}, Norihiko Okishio¹¹⁾, Haruyoshi Asano¹²⁾, Yukimichi Kawada¹³⁾,
Yoshihito Ban^{***13)}, Minoru Kanematsu¹³⁾, Kenichi Oguchi¹³⁾, Yoshinori Fujimoto¹⁴⁾,
Yasuhisa Ito¹⁵⁾, Sadao Kamidono¹⁶⁾, Soichi Arakawa^{***16)}, Hiroshi Maeda¹⁶⁾,
Hideo Oshima¹⁷⁾, Nobuo Kataoka¹⁸⁾, Hiroyuki Omori¹⁹⁾, Hiromi Kumon^{***19)},
Katsuyoshi Kondo²⁰⁾, Katsuichi Nanba²¹⁾, Yasuhiro Katayama²²⁾, Teruaki Akaeda²³⁾,
Joichi Kumazawa²⁴⁾, Tetsuro Matsumoto^{***24)}, Masatoshi Tanaka²⁴⁾, Zenjiro Masaki²⁵⁾,
Yukio Osada²⁶⁾, Masaru Minoda²⁷⁾, Kazue Ueno^{***28)} and Nobuya Ogawa^{****29)}

*Author **Controller

***Member of the Evaluation Committee

¹⁾Department of Urology, Fujita-Gakuen Health University, School of Medicine
1-98, Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoaki-city 470-11, Japan

²⁾Department of Urology, Sapporo Medical College

³⁾Department of Urology, Asahikawa Red-Cross Hospital

⁴⁾Department of Urology, Sunagawa City Hospital

⁵⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

⁶⁾Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

- ⁷⁾Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital
⁸⁾Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital
⁹⁾Department of Urology, Japanese Red Cross Medical Center
¹⁰⁾Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
¹¹⁾Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital
¹²⁾Department of Urology, Aichi Saiseikai Hospital
¹³⁾Department of Urology, School of Medicine Gifu University
¹⁴⁾Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital
¹⁵⁾Department of Urology, Gifu Prefectural Gero Hot Spring Hospital
¹⁶⁾Department of Urology, School of Medicine Kobe University
¹⁷⁾Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital
¹⁸⁾Department of Urology, Nishiwaki City Hospital
¹⁹⁾Department of Urology, Medical School Okayama University
²⁰⁾Department of Urology, Okayama Red-Cross Hospital
²¹⁾Department of Urology, Okayama City Hospital
²²⁾Department of Urology, Tamano City Hospital
²³⁾Department of Urology, Tsuyama Central Hospital
²⁴⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
²⁵⁾Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School
²⁶⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College
²⁷⁾Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital
²⁸⁾Institute of Anaerobic Bacteria, School of Medicine Gifu University
²⁹⁾Department of Pharmacology, School of Medicine Ehime University

We conducted a study on cefpirome (HR 810) using ceftazidime (CAZ) as a control agent in order to examine its optimal dosage in complicated urinary tract infections.

1) The patients were randomly allocated to one of three groups given a daily dose of 1 g of cefpirome 2 g of cefpirome or 2 g of ceftazidime. The daily dose was administered intravenously in two divided portions for 5 days.

2) Of the 145 cases enrolled in this study, 126 met and were evaluated by the inclusion criteria of the Japanese UTI Committee: 43 cases in the 1 g group, 39 in the 2 g group and 44 in the CAZ group.

3) The overall clinical efficacy rates were 69.8% for the 1 g group, 69.2% for the 2 g group and 56.8% for the CAZ group. No significant differences were noted among the three groups.

4) Bacteriuria was cleared (eliminated or decreased) in 53.5% of the 1 g group, in 61.5% of the 2 g group, and in 45.5% of the CAZ group. Again, these differences were not statistically significant.

5) Eradication of pyuria (cleared or decreased) after medication was noted in 46.5% of the 1 g group, 56.4% of the 2 g group, and 50.0% in the CAZ group, these differences not being significant.

6) Since the MIC distribution of cefpirome is somewhat different from that of ceftazidime, bacteriological efficacy was compared among three groups of pathogens: Gram-positive organisms, Enterobacteriaceae and Gram-negative glucose-non-fermenters. Again, no significant differences in eradication rate were noted among the three regimens for any of the three groups of pathogens.

7) Adverse reactions and abnormal laboratory data during or after medication were noted in only a few patients in each group, but none was severe.

The above results indicated no significant differences in efficacy and safety among the cefpirome 1 g and 2 g and the CAZ groups.