

## 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin の朝・夕 1 回投与の比較検討

—臨床比較試験の成績とその基礎的解析—

公文 裕巳・宇 埜 智・西谷 嘉夫・津川 昌也・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室\*

難 波 克 一

岡山市民病院泌尿器科

三 枝 道 尚・城 仙 泰 一 郎

広島市民病院泌尿器科

大 橋 輝 久・近 藤 捷 嘉

岡山赤十字病院泌尿器科

片 山 泰 弘

玉野市民病院泌尿器科

山 田 大 介・朝 日 俊 彦

香川県立中央病院泌尿器科

赤 枝 輝 明

津山中央病院泌尿器科

那 須 良 次・光 畑 直 喜

呉共済病院泌尿器科

赤 澤 信 幸

尾道市民病院泌尿器科

石 戸 則 孝・山 下 良 孝

落合病院泌尿器科

入 江 伸・金 重 哲 三

岡山中央病院泌尿器科

赤 木 隆 文

姫路聖マリア病院泌尿器科

那 須 保 友

十全総合病院泌尿器科

岸 幹 雄

笠岡市民病院泌尿器科

水 野 全 裕

赤穂中央病院泌尿器科

\* 岡山市鹿田町 2-5-1

平井 義一・金政 泰弘

岡山大学医学部細菌学教室

中島 光好

浜松医科大学薬理学教室

(平成3年7月31日受付・平成3年10月15日受理)

1日1回投与が可能な新キノロン系合成抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) の複雑性尿路感染症に対する有効性, 安全性に関して, 服用時期で差異があるか否かを二重盲検比較試験により検討した。また, SPFX の服用時期における薬物動態の差異, ならびに, 夜間尿と昼間尿における尿中 MIC の差異について検討した。

1) UTI 薬効評価基準に規定するカテーテル非留置の複雑性尿路感染症を対象とし, SPFX 300 mg を1日1回朝食後 (M群) または夕食後 (E群) に5日間投与し比較検討した。総投与症例 119 例中, M群 49 例, E群 44 例を有効性の解析対象とした。委員会判定による総合臨床効果の有効率は M群 79.6%, E群 63.6%, 副作用発現率は M群 5.1%, E群 1.7% であり, ともに M群が高かったが, 両群間に有意差を認めなかった。なお, 膿尿の改善率, ならびに, 主治医判定による臨床効果の有効率では M群が有意に優れていた。

2) 健常成人男子ボランティア 6 名に対して, cross-over 法で SPFX 300 mg を朝食後または夕食後に5日間投与し, 投与1日目と5日目の血中濃度, 尿中濃度を HPLC 法で測定し, 薬動学的に比較した, 投与1日目および5日目の SPFX の  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC および尿中排泄率には, M群とE群の間に有意差を認めなかった。

3) 健常成人男子 6 名の夜間尿および昼間尿を用いて, 標準株に対する尿中 MIC, 尿 pH, 尿中金属イオン濃度を測定した。3 菌種 4 株の標準菌株に対する尿中 MIC は, Mueller Hinton Broth における MIC と比べて著明に大きい値を示した。また, 同一例における夜間尿と昼間尿の比較では, 夜間尿において 6 例中 5 例で 1~3 管の MIC の上昇および 4 例で 2~5 倍の尿中 2 価金属イオン濃度の上昇を認めた。

以上の成績は, 複雑性尿路感染症の治療において, 夜間尿と昼間尿での尿中 MIC の差が, SPFX の服用時期による効果の差を生じさせる可能性を示唆していた。

**Key words:** 複雑性尿路感染症, sparfloxacin (SPFX), 投与時期の検討, 薬物動態, 尿中 MIC

近年, キノロン系合成抗菌剤の開発は目覚ましく, 抗菌力の増強とそのスペクトルの拡大がなされてきた。一方, 大日本製薬㈱総合研究所で新しく開発された sparfloxacin (SPFX, Fig. 1)<sup>1,2)</sup> は, 健常成人男子における経口投与後の血中消失半減期が約 16 時間と, 既存の新キノロン剤の中で最も長く, 1日1回投与が可能な薬剤として注目されている<sup>3)</sup>。半減期の長い薬剤の服用時期については, 従来の慣習から朝1回投与が行われているが<sup>4,5)</sup>, 感染症の治療という観点から服用時期を客観的に検討した成績はまだまだ報告されていない。

今回我々は1日1回投与が可能な SPFX について, 複雑性尿路感染症に対する有効性, 安全性および有用性に関して, 服用時期で差異があるか否かを二重盲検比較試験により検討し, あわせて SPFX の服用時期による薬物動態

の差異, ならびに, 夜間尿と昼間尿における尿を培地とした MIC (尿中 MIC) の差異についても基礎的に検討したので報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 朝・夕1回投与の臨床比較試験

##### 1) 対象疾患および患者条件

対象疾患は UTI 薬効評価基準 (第3版)<sup>6)</sup> (以下,

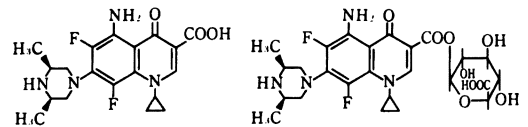


Fig. 1. Chemical structure of sparfloxacin and its glucuronide.

UTI 基準と略す)に規定されている複雑性尿路感染症としたが、カテーテル留置例は除外することとした。患者条件は16歳以上、膿尿5コ/HPF以上、細菌尿 $10^4$  CFU/ml以上とした。なお、検附症例は1990年1月～1990年8月の間に、岡山大学およびその関連14施設の泌尿器科を受診し、試験参加の同意が得られた119症例であった。

## 2) 試験薬剤および投与方法

試験薬剤としてSPFX 150 mg錠および外観上識別不能なプラセボ錠を用いた。1日投与量は、複雑性尿路感染症におけるSPFXの用量比較試験の成績に基づいて300 mgを選択した<sup>7)</sup>。1日分として朝と夕の各1包中に実薬またはプラセボ錠が2錠入ったヒートシールを用意し、M群では朝のみ、E群では夕のみを実薬とした。患者の服用を確実にするためヒートシールには1包毎に、朝食後、夕食後と服用時期を明示した。1症例分として5日分、計10包を「AT-ME錠」と表示した箱に収めたが、ヒートシールおよび箱の外観は識別不能とした。

薬剤の割付けは4症例を1組とし、各組毎にM群とE群が同数になるように、コントローラ(中島光好)が無作為に割付けた。割付けたキー・コードは開錠時までコントローラが保管した。試験薬剤の製剤試験は、薬剤割付け後、コントローラが抽出した2組分の薬剤(実薬、プラセボ錠各80錠)について、星薬科大学薬理学教室(永井恒司教授)に依頼して含量試験を含む医薬品試験を行った。

併用薬剤については、他の抗菌薬および臨床効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用は禁止した。また、アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸剤の併用もできるだけ避けることとした。

## 3) 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)により各施設において菌数を測定した後、速やかに岡山大学医学部細菌学教室に送付し、菌種の同定とMICの測定を行った。MICの測定は日本化学療法学会標準法<sup>8)</sup>に従い、SPFXのMICを測定した。なお、各施設においても菌の分離、同定を実施した。

## 4) 臨床効果、安全性および有用性の判定

臨床効果はUTI基準に従って総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。また、それとは別に主治医の判断で臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「不明」の5段階に判定した。

副作用および臨床検査値の異常変動については、UTI基準に従って副作用の程度および試験薬剤との因果関係を判定した。副作用および臨床検査値の変動

を総合して、主治医の判断で概括安全度を「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。

有用性の判定は、主治医が臨床効果と安全性を勘案して、アナログスケール上に「/」印を付けることで判定した。

## 5) 小委員会と開錠

試験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(大森弘之、公文裕巳、難波克一、近藤徳嘉、金政泰弘、平井義一、中島光好の7名)において症例を個々に検討し、不完全例の取り扱いを決定した。また採用例についてはUTI判定を行った。

これらの判定に対して各施設の主治医に異議がないことを確認した上で、コントローラがキー・コードを開錠した。

## 6) 解析方法

開錠後の各データの集計・解析はコントローラの指導のもとに大日本製薬㈱で行った。検定にはデータの尺度、性質に応じてWilcoxonの順位和検定、分割表 $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確率計算法を用い、有意水準は両側5%とした。

## 2. 朝・夕1回投与における薬物動態の比較

### 1) 対象

健康成人男子ボランティア6名(Table 1)を被験者とした。これらの被験者は試験に先立って十分な説明を受け、書面により同意し、甲聖会記念病院内科(大阪府吹田市、甲斐沼正院長)で行われた事前の健康診断で特に異常が認められなかった者である。

### 2) 試験薬剤の服用

6名の被験者はFig. 2に示すごとく、試験日の相違による影響を少なくするため3名づつの2群に分けて、cross-over法によりSPFX 300 mg (150 mg錠

Table 1. Summary of healthy volunteers

Case No.	Sex	Age (yrs)	BH (cm)	BW (kg)
1	male	30	166.5	71.0
2	male	37	166.0	65.0
3	male	30	163.5	59.0
4	male	44	171.0	61.0
5	male	38	168.0	68.0
6	male	29	173.5	59.0
Mean		34.7	168.1	63.8
±SE		2.4	1.5	2.0

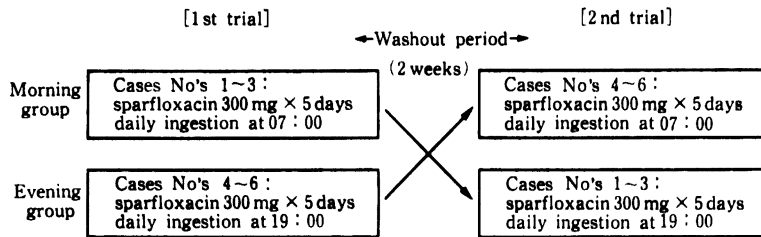


Fig. 2. Design for the pharmacokinetic study.

2錠)を1日1回毎朝食後(M群, 7:00)または毎夕食後(E群, 19:00)にそれぞれ5日間服用した。なお、試験期間は1990年11月~1991年1月であった。

被験者は投与1日目および5日目は服用24時間後まで甲聖会記念病院内科に入院し、担当医(甲斐沼正院長, 安沢良一副院長)による健康診断(自覚症状, 聴打診, 血圧, 脈拍, 体温, 臨床検査, 心電図)を受け, 異常のないことが確認された後に退院した。投与2~4日目間は, 被験者は同病院と緊密な連絡を取りながら, 職場または自宅で指定の時間に服用した。薬物動態を検討する投与1日目と5日目は, M群の朝食とE群の夕食は同一メニュー(パンと牛乳またはジュースによる軽食)とし, 服用30分前に食べ終えるようにした。なお, 試験期間中は被験者に対してアルコールの摂取を禁止し, 薬物動態の検討日は服用4時間後までカフェイン含有飲料および喫煙を禁止した。

### 3) 採血, 採尿の時期および測定方法

投与1日目および5日目のSPFX服用直前, 服用1, 2, 3, 4, 6, 12, 24時間後に血液各5mlを採血した。なお, 5日目については48時間後を追加採血した。血液はヘパリン加試験管で血漿を遠心分離し, 測定時まで凍結(-20°C)保存した。また, 同時にSPFX服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24, 24~48(5日目のみ)時間の間隔で蓄尿した。各時間帯の尿量を記録した後, 濃度測定用として各10mlを採取し, 測定時まで凍結(-20°C)保存した。

血漿中および尿中のSPFX濃度およびSPFX glucuronide (SPFX-G)濃度はHPLC法により大日本製薬㈱で測定した<sup>9)</sup>。

### 4) 解析方法

各時点の測定結果および各種薬動力学パラメータは, 6名の平均値と標準誤差で表わした(文中では平均値のみを示す)。検定は, paired t-testを用いてM群とE群を比較し, 両側5%を有意水準とした。

## 3. 尿中MICと夜間・昼間尿の比較

### 1) 尿の採取

健康成人男子ボランティア6名(平均48.2歳)から起床時に採取した尿を夜間尿, 10:00~14:00の間に採取した尿を昼間尿として以下の測定に供した。

### 2) 尿中MICの測定

SPFXの抗菌力は96穴マイクロプレートを用いた液体希釈法で測定した。採取した尿を濾過滅菌(0.45 μm: Corning社)した後, その180 μlを種々の濃度のSPFX溶液20 μlに加えた。次に, 被験菌の一夜培養液をMueller Hinton Broth (MHB, Difco)で1,000倍希釈した後, この希釈液の約1 μlを接種し, マイクロプレートをテープで密封して37°Cで培養した。MICは培養48時間後に判定した。被験菌として *Staphylococcus aureus* 209 P JC-1, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *E. coli* P-51208および *Pseudomonas aeruginosa* 12の4株を用いた。

### 3) 尿検査および尿中金属イオン濃度の測定

濾過滅菌した尿について, 尿検査用試験紙(N-マルティスティックスSG®: マイルス・三共)を用いて, ウロビリノーゲン, 亜硝酸塩, 潜血, ビリルビン, ケトン体, ブドウ糖, 蛋白質, pHおよび比重の簡易測定を行った。なお, pHがやや酸性の尿であってもpHを修正することなくそのまま抗菌力の測定に用いた。

尿中の金属イオン濃度は, 大日本製薬㈱で高周波プラズマ発光分析装置(ICPS-1000 III: 島津製作所)を用いて測定した。

## II. 成績

### 1. 朝・夕1回投与の臨床比較試験

#### 1) 試験薬剤の適合性

試験薬剤の含量試験の結果, 対表示含量は平均101.4%であり, プラセボ錠との識別不能性, 崩壊試験, 表示成分に関する確認試験, 溶出試験などすべての試験に適合していた。

#### 2) 症例の取り扱い

除外・脱落、ならびに、問題症例を含む不完全症例の取り扱い、開鍵前に開催した小委員会において、以下のごとく取り扱うこととした。有効性判定の評価対象は患者条件に合致した症例のみとしたが、さらにその中で投与前に真菌が分離された8例を除外とした。また、投与後の尿検査・尿培養が実施されなかった3例および服薬量が8割未満の1例については脱落とした。これらの除外、脱落例の割合は、M群とE群の両群間に有意差を認めなかった (Table 2)。

有効性評価症例における菌種は、岡山大学細菌学教室の同定結果を採用したが、同教室ヘウリカルト®が送付されなかった3例および菌死滅または菌陰性のため同教室で同定できなかった6例については、投与前後ともに施設の同定菌種を採用した。

安全性の評価対象は、投与期間の長短を問わず投与された全症例を採用とした。臨床検査値については、投与開始前3日以内および投与終了後3日以内に実施された症例を採用とした。なお、臨床検査値異常のな

かで、因果関係が「関係ないらしい」または「関係なし」と判定された7例8項目については、小委員会で個々に検討した結果、臨床検査値の異常変動例としての集計には加えないこととした。

概括安全度判定の評価対象は、主治医による判定が行われた全症例を採用とした。また、有用性判定の評価対象は、有効性および概括安全度の両判定の採用症例に、有効性判定不採用例のなかで試験薬との因果関係が「多分関係あり」と判定された副作用発現例の1例を加えた症例とした。

### 3) 評価症例数

総投与例数は119例であり、除外22例、脱落4例を除くM群49例、E群44例を有効性の評価対象とした。概括安全度の評価対象はM群59例、E群60例であり、有用性の評価対象はM群50例、E群44例であった。なお、各評価症例数の分布については両群間に差を認めなかった (Table 3)。

### 4) 背景因子

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out

Reason		Morning	Evening	Statistical test
Exclusion	Pyuria less than 5 cells/HPF	1		NS
	Bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> CFU/ml	4	9	
	Infection due to yeast	3	5	
Sub-total		8	14	
Drop-out	No examination ruled by protocol	1	2	
	Incomplete dosing	1		
	Sub-total	2	2	
Total		10	16	

NS: not significant

Table 3. Breakdown of the patients

Breakdown	Morning	Evening	Statistical test
Total number of patients	59	60	
No. of patients excluded	8	14	NS
No. of drop-out patients	2	2	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	49	44	
No. of patients evaluated for global safety	59	60	NS
No. of patients evaluated for utility	50	44	NS

NS: not significant

有効性評価症例における両群の背景因子を Table 4 に示す。性別および UTI 疾患病態群別の分布で両群間に有意差を認めたと、その他の背景因子では有意差を認めなかった。

投与前の尿中分離菌の分布を Table 5 に示す。尿中分離菌の分布には両群間に有意差を認めず、両群ともにグラム陽性菌が約 40%、グラム陰性菌が約 60% の割合であり、グラム陽性菌では *Enterococcus faecalis*、グラム陰性菌では *E. coli* が最も多い点でも一致していた。また、Table 6 に投与前分離株に対する SPFX の MIC 分布を、グラム陽性菌とグラム陰性菌にまとめて示す。両群間の MIC 分布には有意差を認めず、両群ともに MIC<sub>90</sub> 値と高度耐性株の頻度がやや高く、この傾向はグラム陰性菌において顕著であっ

た。

以上より、性別および UTI 疾患病態群別の分布で両群間に有意差を認めたと、有効性の比較に支障をきたす程度のものではなく、また、その他の項目で両群間に有意差を認めなかったことより、両群の比較は可能であると考えた。

#### 5) 臨床効果

##### ① 委員会判定による総合臨床効果

総合臨床効果を Table 7 に示す。M 群では著効 16 例 (32.7%)、有効 23 例 (46.9%) で、著効と有効を合わせた有効率は 79.6% であった。E 群ではそれぞれ 13 例 (29.5%)、15 例 (34.1%)、有効率は 63.6% であり、M 群よりやや劣っていたが有意差は認められなかった。これを UTI 疾患病態群別に比較すると、

Table 4. Background characteristics of the patients

Item	Category	No. of patients		Statistical test
		Morning	Evening	
Sex	male	23	34	p < 0.05
	female	26	10	
Age (years)	40~49	3	2	NS
	50~59	6	6	
	60~69	15	12	
	70~79	17	17	
	80~89	7	7	
	90	1	7	
Type of infection	Monomicrobial infection group 2		4	p < 0.05
	group 3	11	3	
	group 4	28	24	
	Polymicrobial infection group 6	10	13	
Grade of pyuria	± (5~9 cells/HPF)		2	NS
	+ (10~29 cells/HPF)	12	6	
	++	20	23	
	+++	17	13	
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10 <sup>4</sup>	3	5	NS
	10 <sup>5</sup>	8	7	
	10 <sup>6</sup>	13	10	
	10 <sup>7</sup>	21	19	
	>10 <sup>7</sup>	4	3	
Symptom	+	24	30	NS
	-	25	14	

NS: not significant

Table 5. Clinical isolates before the treatment

Clinical isolates		No. of strains (%)		Statistical test
		Morning	Evening	
GPB	<i>S. aureus</i>	2 ( 3.3)	1 ( 1.7)	NS
	CNS	1 ( 1.6)	1 ( 1.7)	
	<i>S. epidermidis</i>	2 ( 3.3)	3 ( 5.1)	
	<i>S. sciuri</i>		1 ( 1.7)	
	<i>S. hominis</i>	1 ( 1.6)	3 ( 5.1)	
	<i>S. cohnii</i>	1 ( 1.6)		
	<i>S. milleri</i>	1 ( 1.6)		
	<i>S. haemolyticus</i>	1 ( 1.6)		
	<i>S. agalactiae</i>		1 ( 1.7)	
	$\gamma$ -Streptococcus	2 ( 3.3)		
	<i>Streptococcus</i> sp.	1 ( 1.6)	1 ( 1.7)	
	<i>E. faecalis</i>	8 ( 13.3)	10 ( 16.9)	
	<i>E. faecium</i>	2 ( 3.3)		
	<i>E. avium</i>		1 ( 1.7)	
	<i>E. durans</i>		1 ( 1.7)	
<i>Enterococcus</i> sp.	1 ( 1.6)	1 ( 1.7)		
<i>Micrococcus</i> sp.		1 ( 1.7)		
Sub-total	23 ( 37.7)	25 ( 42.4)		
GNB	<i>E. coli</i>	18 ( 29.5)	12 ( 20.3)	NS
	<i>C. freundii</i>	1 ( 1.6)	2 ( 3.4)	
	<i>K. pneumoniae</i>	5 ( 8.2)	4 ( 6.8)	
	<i>K. oxytoca</i>		1 ( 1.7)	
	<i>E. aerogenes</i>		1 ( 1.7)	
	<i>S. marcescens</i>	1 ( 1.6)	2 ( 3.4)	
	<i>P. mirabilis</i>	3 ( 4.9)	2 ( 3.4)	
	<i>P. rettgeri</i>	1 ( 1.6)	1 ( 1.7)	
	<i>P. aeruginosa</i>	5 ( 8.2)	5 ( 8.5)	
	<i>P. putida</i>	1 ( 1.6)	1 ( 1.7)	
	<i>X. maltophilia</i>	1 ( 1.6)	1 ( 1.7)	
	<i>M. urethralis</i>	2 ( 3.3)		
	<i>A. calcoaceticus</i>		1 ( 1.7)	
GNR		1 ( 1.7)		
Sub-total	38 ( 62.3)	34 ( 57.6)		
Total	61 ( 100 )	59 ( 100 )		

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

CNS: Coagulase-negative staphylococcus

GNR: Gram-negative rods

NS: not significant

単独感染ではM群の有効率が約20%高く、複数菌感染ではE群の方が約4%高かった。しかし、いずれの群においても両群間に有意差を認めなかった。なお、分布の偏りがみられた性別に関しても、両群の総合臨床効果を比較したが、いずれも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の関係をTable 8に示す。膿尿効果では、正常化がM群53.1%、E群29.5%、不変がM群34.7%、E群56.8%であり、M群の膿尿効果が有意に優れていた。細菌尿効果では、陰性化がM群67.3%、E群59.1%、不変がM群14.3%、E群25.0%であり、M群の陰性化率がやや高かったが有意差は認めなかった。

#### ② 主治医判定による臨床効果

主治医判定による臨床効果はTable 9に示すごとくで、有効率はM群83.7%、E群63.6%であった。M群の有効率はUTI判定よりも約4%高く、E群では同率であった。両群間の比較では、有効以上の率においてM群が有意に優れていた。

#### ③ 細菌学的効果

細菌学的効果はTable 10に示すごとく、M群で61株中53株(86.9%)、E群で59株中47株(79.7%)が消失し、両群間の菌消失率に有意差を認めなかった。また、グラム陽性菌とグラム陰性菌、ならびに、菌種別に比較検討しても両群間に差を認めなかった。

#### ④ 投与後出現菌

5日間投与後の尿中に新たに出現した細菌をTable 11に示す。M群では12例から14株、E群では9例から12株が分離された。両群ともにグラム陽性菌の出現頻度がグラム陰性菌よりも高かったが、その割合および投与後出現菌を認めた症例数の頻度において、両群間に差を認めなかった。

#### 6) 安全性

##### ① 副作用

試験薬投与により出現した自・他覚的副作用はTable 12に示すごとく、M群で3例(5.1%)、E群で1例(1.7%)であり、出現頻度はE群の方が低かったが有意差はなかった。副作用の内容は、M群では嘔気・嘔吐、日光過敏、手の感覚異常が各1例、E群では手の感覚異常が1例であった。患者自らが服用を中止した嘔気・嘔吐の1例を除いて、他の3例では終了時まで投与を継続し得た。

##### ② 臨床検査値異常

臨床検査値の異常変動はTable 13に示すごとくで、M群ではS-GOT・S-GPTの上昇が1例、E群ではS

Table 6. MICs of sparfloxacin against the clinical isolates before treatment

Organism	No. of strains	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					No. of highly resistant strains (%) (MIC $\geq$ 100)	Statistical test
			Range	50%	90%	Geometric mean	Mode		
GPB	19	Morning	0.05 - 100	0.39	50	0.57	0.1	1 ( 5.3)	NS
	22	Evening	0.05 - 100	0.39	12.5	0.67	0.39	1 ( 4.5)	
GNB	37	Morning	$\leq 0.025 - >100$	0.1	100	0.40	$\leq 0.025$	4 (10.8)	NS
	32	Evening	$\leq 0.025 - >100$	0.2	>100	0.65	0.05, 0.1	4 (12.5)	
Total	56	Morning	$\leq 0.025 - >100$	0.2	50	0.45	$\leq 0.025, 0.05$	5 ( 8.9)	NS
	54	Evening	$\leq 0.025 - >100$	0.39	25	0.66	0.1	5 ( 9.3)	

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

NS: not significant

Table 7. Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%) <sup>*</sup>	Statistical test
Monomicrobial infection	Group 2 (post-prostatectomy)	morning	4 ( 9.1)		2	2	-	
		evening						
	Group 3 (upper UTI)	morning	11 ( 22.4)	4	6	1	90.9	
		evening						
	Group 4 (lower UTI)	morning	28 ( 57.1)	9	15	4	85.7	NS
		evening						
sub-total		morning	39 ( 79.6)	13	21	5	87.2	NS
		evening	31 ( 70.5)	10	11	10	67.7	
Polymicrobial infection	Group 6 (no indwelling catheter)	morning	10 ( 20.4)	3	2	5	50.0	NS
		evening	13 ( 29.5)	3	4	6	53.8	
Total		morning	49 (100 )	16	23	10	79.6	NS
		evening	44 (100 )	13	15	16	63.6	

<sup>\*</sup>(Excellent + Moderate)/Total

NS: not significant

-GOT・LDHの上昇, S-GOT・S-GPTの上昇が各1例であった。これらの変動はいずれも軽度であった。

### ③ 概括安全度判定

副作用と臨床検査値を総合して、主治医が判定した概括安全度を Table 14 に示す。「安全である」と「ほぼ安全である」を合わせた安全率は両群ともに高く、M群 94.9%、E群 98.3%であり、両群間に差を認めなかった。

### 7) 有用性

臨床効果と安全性を勘案して、主治医が判定した有用性を Table 15 に示す。判定されたアナログスケールを 20 mm 毎に区切って集計した時の 60 mm 以上の率 (有用率) は、M群 80.0%、E群 65.9%であり、M群の方が高率であったが有意ではなかった。

2. 朝・夕1回投与における薬物動態の比較  
6名のボランティアは、全員5日間の服用試験を2回



Table 8. Overall clinical efficacy in complicated urinary tract infections

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Group				
Eliminated	morning	16	5	12	33 (67.3%)
	evening	13	4	9	26 (59.1%)
Decreased	morning	1			1 (2.0%)
	evening				
Replaced	morning	5		3	8 (16.3%)
	evening		2	5	7 (15.9%)
Unchanged	morning	4	1	2	7 (14.3%)
	evening			11	11 (25.0%)
Effect on pyuria	morning	26 (53.1%)	6 (12.2%)	17 (34.7%)	Patient 49 total 44
	evening	13 (29.5%)	6 (13.6%)	25 (56.8%)	
Excellent	morning	16 (32.7%)	Overall efficacy rate Morning group 39/49 (79.6%) Evening group 28/44 (63.6%)		
	evening	13 (29.5%)			
Moderate	morning	23 (46.9%)	Statistical test Effect on pyuria : p<0.05 (Wilcoxon) Effect on bacteriuria: NS		
	evening	15 (34.1%)			
Poor	morning	10 (20.4%)			
	evening	16 (36.4%)			

NS: not significant

Table 9. Clinical efficacy assessment by the doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%) <sup>*</sup>	Statistical test
Morning	49	20	21	3	5	83.7	$\chi^2$ ( $\geq$ good) p<0.05 Wilcoxon : NS
Evening	44	13	15	6	10	63.6	

<sup>\*</sup>(Excellent + Moderate)/Total NS: not significant

完了し、SPFX 投与によると考えられる異常は認められなかった。

#### ① 血中濃度

血漿中の未変化体 (SPFX) および glucuronide (SPFX-G) の実測値を Table 16, SPFX の濃度推移を Fig. 3 に示す。

投与 1 日目の血中の SPFX 濃度および SPFX-G 濃度のピークは、M 群ではともに服用 3 時間後であり、その濃度はそれぞれ 1.33  $\mu$ g/ml, 0.43  $\mu$ g/ml であった。E 群ではピークはともに服用 4 時間後であり、その濃度はそれぞれ 1.37  $\mu$ g/ml, 0.51  $\mu$ g/ml であった。投与 5 日目では 1 日目と反対にピークは M 群で

はともに服用 4 時間後であり、E 群ではともに服用 3 時間後であった。ピーク時の濃度は M 群ではそれぞれ 1.82  $\mu$ g/ml, 0.58  $\mu$ g/ml, E 群ではそれぞれ 2.03  $\mu$ g/ml, 0.67  $\mu$ g/ml であった。両群ともに 5 日目の各ピーク値は、1 日目のピーク値の約 1.3~1.5 倍上昇していた。しかしながら、両群間の血中 SPFX 濃度の比較では、ピーク時を含むすべての時点において有意差を認めなかった。血中 SPFX-G 濃度では 1 日目の服用 12 時間後、4 日目の服用 24 時間後、5 日目の服用 12, 24, 48 時間後の 5 時点において E 群が有意に高かったが、その差はいずれも小さく、血中 SPFX-G 濃度の推移としては両群間に本質的な差は

Table 10. Bacteriological response to the treatment

Clinical isolates		Morning			Evening			Statistical test
		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
GPB	<i>S. aureus</i>	2	2		1	0	1	NS
	CNS	1	1		1	1		
	<i>S. epidermidis</i>	2	1	1	3	2	1	
	<i>S. sciuri</i>				1	1		
	<i>S. hominis</i>	1	1		3	3		
	<i>S. cohnii</i>	1	1					
	<i>S. milleri</i>	1	1					
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1					
	<i>S. agalactiae</i>				1	1		
	$\gamma$ -Streptococcus	2	2					
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1		1	1		
	<i>E. faecalis</i>	8	7	1	10	9 ( 90.0 )	1	
	<i>E. faecium</i>	2	1	1				
	<i>E. avium</i>				1	1		
	<i>E. durans</i>				1	0	1	
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1		1	1			
<i>Micrococcus</i> sp.				1	1			
Sub-total		23	20 ( 87.0 )	3	25	21 ( 84.0 )	4	NS
GNB	<i>E. coli</i>	18	17 ( 94.4 )	1	12	12 ( 100 )		NS
	<i>C. freundii</i>	1	1		2	2		
	<i>K. pneumoniae</i>	5	4	1	4	2	2	
	<i>K. oxytoca</i>				1	1		
	<i>E. aerogenes</i>				1	1		
	<i>S. marcescens</i>	1	0	1	2	1	1	
	<i>P. mirabilis</i>	3	3		2	2		
	<i>P. rettgeri</i>	1	1		1	0	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	5	3	2	5	2	3	
	<i>P. putida</i>	1	1		1	1		
	<i>X. maltophilia</i>	1	1		1	1		
	<i>M. urethralis</i>	2	2					
	<i>A. calcoaceticus</i>				1	0	1	
	GNR				1	1		
Sub-total		38	33 ( 86.8 )	5	34	26 ( 76.5 )	8	NS
Total		61	53 ( 86.9 )	8	59	47 ( 79.7 )	12	NS

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

CNS: Coagulase-negative staphylococcus

GNR: Gram-negative rods

NS: not significant

Table 11. Strains appearing after the treatment

Clinical isolates		No. of strains (%)		Statistical test
		Morning	Evening	
GPB	<i>S. aureus</i>	2 ( 14.3)	1 ( 8.3)	NS
	CNS	1 ( 7.1)	2 ( 16.7)	
	<i>S. epidermidis</i>	3 ( 21.4)	1 ( 8.3)	
	<i>S. saprophyticus</i>	1 ( 7.1)		
	<i>S. haemolyticus</i>	2 ( 14.3)		
	$\alpha$ -Streptococcus sp.	1 ( 7.1)		
	<i>E. faecalis</i>		1 ( 8.3)	
	<i>E. avium</i>	1 ( 7.1)		
	<i>Corynebacterium</i> sp.		1 ( 8.3)	
Sub-total		11 ( 78.6)	6 ( 50.0)	
GNR	<i>S. marcescens</i>		1 ( 8.3)	
	<i>P. aeruginosa</i>	1 ( 7.1)		
	<i>P. acidovorans</i>		1 ( 8.3)	
	<i>P. luteola</i>		1 ( 8.3)	
	<i>A. calcoaceticus</i>		1 ( 8.3)	
Sub-total		1 ( 7.1)	4 ( 33.3)	
Yeast		2 ( 14.3)	2 ( 16.7)	
Total		14 ( 100 )	12 ( 100 )	
Patient with strains appearing after the treatment (%)		12/49 (24.5)	9/44 (20.5)	NS

GPB: Gram-positive bacteria

GNR: Gram-negative rods

CNS: Coagulase-negative staphylococcus

NS: not significant

Table 12. Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Type of reaction	Date of appearance	Administration of the drug	Severity of the reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test
Morning	F	70	nausea & vomiting	1st day	discontinued	++	probable	3/59 (5.1)	NS
	F	76	photosensitivity	3rd day	continued	+	probable		
	F	66	paresthesia in the hands	2nd day	continued	+	probable		
Evening	F	48	paresthesia in the hands	4th day	continued	+	probable	1/60 (1.7)	

NS: not significant

Table 13. Abnormal laboratory findings

Treatment group	Sex	Age	Items of test	Abnormal laboratory findings	Normal range	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test
Morning	M	64	S-GOT S-GPT	30→45 12→31	5~35 3~30	possible possible	1/44 (2.3)	NS
Evening	M	73	S-GOT LDH	26→36 341→858	5~31 165~430	possible probable	2/43 (4.7)	
	M	64	S-GOT S-GPT	32→48→69*→57* 22→51→94*→64*	8~40 5~35	possible possible		

\*follow-up results  
NS: not significant

Table 14. Global safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Somewhat problematic	Problematic	Safety rate (%) *	Statistical test
Morning	59	55	1	3	0	94.9	NS
Evening	60	57	2	1	0	98.3	

\*(Safe + Almost safe)/Total  
NS: not significant

Table 15. Clinical utility

Treatment group	No. of patients	Analogue scale (mm)						Utility rate (%) (≥60mm)	Statistical test
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0	Mean±SD		
Morning	50	25	15	4	5	1	74.2±23.1	NS	
Evening	44	18	11	7	7	1	67.5±25.4		

NS: not significant

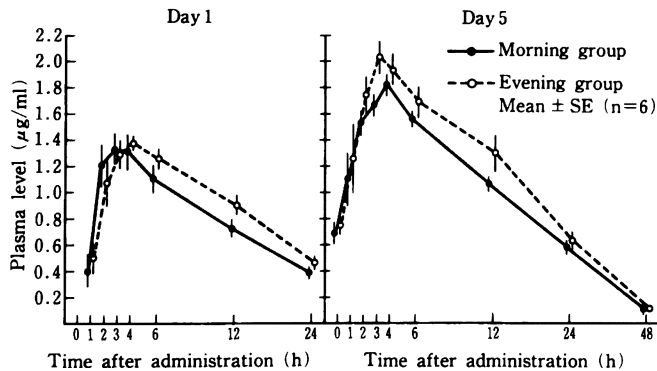


Fig. 3. Plasma levels of sparfloxacin following multiple oral doses (300 mg once a day for five days).

Table 16. Plasma levels of sparfloxacin and its glucuronide following multiple oral doses (300 mg once a day for five days)

Morning group (ingestion at 07: 00)

	Plasma concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )															
	day 1							day 4	day 5							
	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	12 h	24 h	24 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h
Sparfloxacin	0.39	1.21	1.33	1.31	1.10	0.72	0.38	0.68	1.10	1.53	1.66	1.82	1.55	1.07	0.58	0.11
	$\pm 0.13$	$\pm 0.16$	$\pm 0.13$	$\pm 0.14$	$\pm 0.11$	$\pm 0.07$	$\pm 0.04$	$\pm 0.08$	$\pm 0.21$	$\pm 0.18$	$\pm 0.11$	$\pm 0.08$	$\pm 0.05$	$\pm 0.05$	$\pm 0.05$	$\pm 0.02$
Glucuronide	0.07	0.33	0.43	0.42	0.33	0.22	0.12	0.20	0.36	0.47	0.55	0.58	0.45	0.31	0.16	0.02
	$\pm 0.04$	$\pm 0.05$	$\pm 0.05$	$\pm 0.05$	$\pm 0.03$	$\pm 0.02$	$\pm 0.01$	$\pm 0.02$	$\pm 0.10$	$\pm 0.09$	$\pm 0.05$	$\pm 0.04$	$\pm 0.03$	$\pm 0.02$	$\pm 0.01$	$\pm 0.00$

Evening group (ingestion at 19: 00)

	Plasma concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )															
	day 1							day 4	day 5							
	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	12 h	24 h	24 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h
Sparfloxacin	0.50	1.07	1.29	1.37	1.25	0.90	0.46	0.75	1.25	1.76	2.03	1.93	1.69	1.30	0.63	0.11
	$\pm 0.13$	$\pm 0.18$	$\pm 0.11$	$\pm 0.04$	$\pm 0.07$	$\pm 0.06$	$\pm 0.03$	$\pm 0.07$	$\pm 0.26$	$\pm 0.21$	$\pm 0.14$	$\pm 0.13$	$\pm 0.12$	$\pm 0.14$	$\pm 0.06$	$\pm 0.01$
Glucuronide	0.17	0.34	0.46	0.51	0.45	0.31*	0.16	0.23*	0.40	0.57	0.67	0.67	0.55	0.40*	0.18*	0.03*
	$\pm 0.06$	$\pm 0.06$	$\pm 0.05$	$\pm 0.05$	$\pm 0.05$	$\pm 0.04$	$\pm 0.02$	$\pm 0.02$	$\pm 0.11$	$\pm 0.07$	$\pm 0.06$	$\pm 0.05$	$\pm 0.06$	$\pm 0.03$	$\pm 0.02$	$\pm 0.00$

Values are means  $\pm$  SE of six healthy male volunteers.  
\*p < 0.05 vs morning group at the corresponding time

ないものと考えた。

② 薬動学的パラメータ

上記血中濃度の推移から求めた薬動学的パラメータを Table 17 に示す。両群の SPFX および SPFX-G の消失半減期は 11~13 時間であり、両群間に差を認めなかったが、SPFX の消失半減期については第 1 相試験の成績 (16 時間)<sup>3)</sup> に比べてやや短かった。SPFX の AUC は 0→24 時間で 1 日目 18~21  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、5 日目 27~31  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、0→ $\infty$  では 1 日目 25~29  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、5 日目 36~41  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  であり、キノロン剤としては比較的大きい値を示した。これらの AUC 値については、1 日目と 5 日目との間には当然のことながら差はあるものの、両群間には差が認められなかった。SPFX-G の AUC は SPFX の約 1/3 であり、1 日目では両群間に有意差を認めなかったが、5 日目では上述の血中濃度の差を反映して 0→24 時間、0→ $\infty$  ともに E 群の方が有意に高値を示したが、その差はともに小さかった。

③ 尿中排泄

各時間帯における両群の SPFX および SPFX-G の

尿中累積排泄率および尿中濃度を Table 18, 19 に示す。また、Fig. 4 には SPFX について、両群の尿中累積排泄率および尿中濃度を対比して図示した。

E 群の 1 日目の 4, 6 時間までの SPFX の尿中累積排泄率および 5 日目の 4, 12 時間までの尿中累積排泄率は M 群より有意に低値を示した。しかし、1 日目の 24 時間までの SPFX の尿中累積排泄率は両群ともに約 9% であり、5 日目の 24 時間まででは M 群約 15%、E 群約 13%、48 時間まででは M 群約 19%、E 群約 17% であり、これらの尿中累積排泄率については両群間に有意差を認めなかった。SPFX-G に関しては、各時間帯の尿中累積排泄率を含めて両群間に有意差を認めなかった。

尿中濃度については、SPFX の 5 日目の 0~2 時間、SPFX-G の 1 日目の 4~6 時間および 5 日目の 0~2 時間以外は、両群間の各時間帯において有意差を認めなかった。

3. 尿中 MIC と夜間・昼間尿の比較

尿中の MIC, pH および金属イオン濃度の測定結果を Table 20 に示す。

Table 17. Pharmacokinetic parameters of sparfloxacin and its glucuronide following multiple oral doses (300 mg once a day for five days)

Morning group (ingestion at 07: 00)

	day 1						day 5					
	$C_{max}$	$T_{max}$	$K_{e1}$	$T_{1/2}$	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )		$C_{max}$	$T_{max}$	$K_{e1}$	$T_{1/2}$	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	
	( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	(h)	( $\text{h}^{-1}$ )	(h)	0→24	0→∞	( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	(h)	( $\text{h}^{-1}$ )	(h)	0→24	0→∞
Sparfloxacin	1.36 ±0.14	3.3 ±0.2	0.059 ±0.003	12.0 ±0.5	18.0 ±1.7	25.2 ±2.3	1.85 ±0.09	3.7 ±0.3	0.056 ±0.004	12.8 ±0.9	26.6 ±1.4	36.4 ±2.3
Glucuronide	0.44 ±0.05	3.7 ±0.2	0.055 ±0.005	13.3 ±1.2	5.5 ±0.5	8.3 ±0.9	0.57 ±0.09	3.7 ±0.3	0.056 ±0.004	12.7 ±0.9	7.9 ±0.6	10.4 ±0.7

Evening group (ingestion at 19: 00)

	day 1						day 5					
	$C_{max}$	$T_{max}$	$K_{e1}$	$T_{1/2}$	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )		$C_{max}$	$T_{max}$	$K_{e1}$	$T_{1/2}$	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	
	( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	(h)	( $\text{h}^{-1}$ )	(h)	0→24	0→∞	( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	(h)	( $\text{h}^{-1}$ )	(h)	0→24	0→∞
Sparfloxacin	1.46 ±0.04	3.8 ±0.5	0.056 ±0.003	12.6 ±0.7	20.8 ±0.6	29.3 ±1.1	2.05 ±0.13	2.8 ±0.3	0.056 ±0.002	12.6 ±0.4	30.6 ±2.7	41.1 ±3.7
Glucuronide	0.53 ±0.05	4.0 ±0.4	0.059 ±0.004	11.9 ±0.7	7.3 ±0.6	10.1 ±0.8	0.73 ±0.07	3.2 ±0.5	0.062* ±0.004	11.3 ±0.7	9.6* ±0.8	12.5* ±1.1

Values are means±SE of six healthy male volunteers.

\*p<0.05 vs morning group at the corresponding time

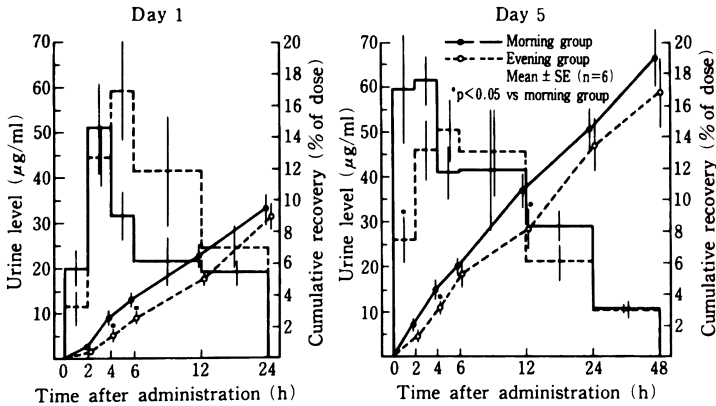


Fig. 4. Urinary excretion and urine levels of sparfloxacin following multiple oral doses (300 mg once a day for five days).

SPFX の尿中 MIC 値は、対照とした MHB での MIC 値と比べて、*S. aureus* 209 P JC-1 で 2~3 管、*E. coli* NIHJ JC-2 で 3~6 管、*E. coli* P-51208 で 6~8 管、*P. aeruginosa* 12 で 3~7 管大きい値を示した。

同一例における夜間尿と昼間尿の比較では菌種により差はあるものの、被験者 E を除く 5 例において夜間尿の方が昼間尿よりも 1~3 管大きい MIC 値を示し、この傾向は *P. aeruginosa* 12 において顕著であっ

Table 18. Urinary excretion of sparfloxacin and its glucuronide following multiple oral doses (300 mg once a day for five days)

Morning group (ingestion at 07: 00)

	day 1					day 5					
	Cumulative urinary excretion (% of dose)					Cumulative urinary excretion (% of dose)					
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-12 h	0-24 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-12 h	0-24 h	0-48 h
Sparfloxacin	0.77 ±0.18	2.51 ±0.45	3.72 ±0.47	6.45 ±0.67	9.38 ±1.01	1.93 ±0.38	4.28 ±0.55	5.75 ±0.64	10.51 ±1.11	14.50 ±1.43	19.01 ±1.90
Glucuronide	1.37 ±0.40	3.96 ±0.47	6.87 ±0.49	13.78 ±0.64	21.39 ±2.00	3.68 ±0.84	7.15 ±1.53	10.85 ±1.93	23.02 ±4.03	33.39 ±5.42	43.11 ±6.97
Total	2.15 ±0.57	6.47 ±0.36	10.59 ±0.21	20.22 ±1.07	30.77 ±2.72	5.61 ±1.19	11.43 ±1.85	16.60 ±2.35	33.53 ±4.98	47.89 ±6.68	62.12 ±8.71

Evening group (ingestion at 19: 00)

	day 1					day 5					
	Cumulative urinary excretion (% of dose)					Cumulative urinary excretion (% of dose)					
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-12 h	0-24 h	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-12 h	0-24 h	0-48 h
Sparfloxacin	0.42 ±0.17	1.68* ±0.17	2.69* ±0.24	5.14 ±0.44	9.11 ±0.94	1.28 ±0.27	3.10* ±0.36	5.21 ±0.86	8.20* ±1.21	13.44 ±1.72	16.88 ±2.28
Glucuronide	1.02 ±0.43	4.44 ±0.53	7.75 ±0.75	16.08 ±1.56	27.98 ±4.46	2.96 ±0.60	7.28 ±0.90	13.58 ±2.81	21.40 ±3.11	32.72 ±4.33	41.38 ±4.82
Total	1.45 ±0.60	6.12 ±0.67	10.44 ±0.97	21.22 ±1.97	37.09 ±5.28	4.23 ±0.84	10.38 ±1.16	18.79 ±3.60	29.60 ±3.93	46.16 ±4.95	58.25 ±6.08

Values are means±SE of six healthy male volunteers.

\*p&lt;0.05 vs morning group at the corresponding time

た。

尿 pH については個人差が認められ、被験者 A~C では夜間尿は弱酸性であったのが、昼間尿では中性ないし弱塩基性であり、被験者 D ではこれとは反対の変動を示した。

尿中金属イオン濃度については被験者 E, F. を除いて、マグネシウム、カルシウム、亜鉛の 2 価金属イオンの濃度は、夜間尿の方が昼間尿よりも 2~5 倍高く、尿中 MIC との相関をうかがわせた。ナトリウム、カリウムの 1 価金属イオンの濃度は、被験者 A, B を除いて 2 価金属イオンと反対の動きを示し、昼間尿の方が 2~5 倍高い濃度を示した。

上記以外のウロビリノーゲン、亜硝酸塩、潜血、ビリルビン、ケトン体、ブドウ糖、蛋白質および比重についてはすべて正常範囲内にあり、夜間尿と昼間尿の

間に特に差異は認められなかった。

### III. 考 察

SPFX は血中消失半減期が長く、1 日 1 回の投与で効果が期待できる新キノロン剤である。今回我々は SPFX について、1 日 1 回投与時の服用時期により臨床効果に差異があるか否かを検討するために、複雑性尿路感染症を対象にして二重盲検比較試験を実施した。その結果、朝投与 (M) 群と夕投与 (E) 群の臨床効果に差を認めたので、その原因追求のために、健康成人による薬物動態の検討、さらには夜間尿と昼間尿の尿中 MIC、尿中金属イオン濃度などについて検討した。

今回検討した SPFX の 1 日投与量は、1 日 1 回毎朝食後 5 日間投与による複雑性尿路感染症に対する本剤の用量比較試験の成績に基づいて 300 mg を採用し

Table 19. Urine levels of sparfloxacin and its glucuronide following multiple oral doses (300 mg once a day for five days)

## Morning group (ingestion at 07: 00)

	day 1					day 5					
	Urine level ( $\mu\text{g/ml}$ )					Urine level ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	0-2 h	2-4 h	4-6 h	6-12 h	12-24 h	0-2 h	2-4 h	4-6 h	6-12 h	12-24 h	24-48 h
Sparfloxacin	20.38 $\pm 4.36$	51.82 $\pm 10.07$	33.12 $\pm 4.91$	22.59 $\pm 4.90$	17.69 $\pm 2.66$	59.09 $\pm 12.34$	62.75 $\pm 5.79$	42.16 $\pm 5.51$	42.96 $\pm 14.96$	27.98 $\pm 3.93$	11.25 $\pm 1.68$
Glucuronide	37.97 $\pm 9.32$	94.15 $\pm 29.52$	80.04 $\pm 11.80$	58.69 $\pm 15.14$	46.38 $\pm 10.34$	115.74 $\pm 27.92$	116.67 $\pm 32.46$	105.21 $\pm 17.49$	114.10 $\pm 46.81$	75.43 $\pm 16.41$	24.16 $\pm 4.43$

## Evening group (ingestion at 19: 00)

	day 1					day 5					
	Urine level ( $\mu\text{g/ml}$ )					Urine level ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	0-2 h	2-4 h	4-6 h	6-12 h	12-24 h	0-2 h	2-4 h	4-6 h	6-12 h	12-24 h	24-48 h
Sparfloxacin	12.63 $\pm 5.06$	44.20 $\pm 7.16$	58.49 $\pm 11.93$	43.29 $\pm 12.51$	24.14 $\pm 4.86$	26.72* $\pm 5.57$	47.39 $\pm 7.40$	50.82 $\pm 7.14$	46.47 $\pm 9.62$	21.42 $\pm 4.37$	10.59 $\pm 2.44$
Glucuronide	32.03 $\pm 13.79$	121.81 $\pm 28.44$	186.30* $\pm 41.99$	149.09 $\pm 43.45$	76.27 $\pm 23.34$	59.44* $\pm 12.82$	118.58 $\pm 27.81$	148.10 $\pm 26.76$	128.56 $\pm 36.68$	47.32 $\pm 13.78$	25.77 $\pm 3.16$

Values are means $\pm$ SE of six healthy male volunteers.

\* $p < 0.05$  vs morning group at the corresponding time

た<sup>7)</sup>。その結果、M群の総合臨床効果の有効率は79.6%であり、用量比較試験の有効率68.8%より約10%高く、同じく300 mg 毎朝食後5日間投与により実施された第3相二重盲検比較試験での有効率80.5%<sup>10)</sup>とほぼ同等であった。したがって、今回のM群の成績は妥当なものであり、SPFXを複雑性尿路感染症に対して1日1回朝食後に5日間投与した場合には、約80%の有効率が得られるものと考えられる。

一方、E群の有効率は63.6%でありM群との間に有意差はみられなかったが、膿尿効果ではM群より有意に低く、主治医判定の臨床効果もM群より有意に低かったことから、E群の効果はM群より劣るものと考えられた。

一般的に夜間は排尿回数が少なくなり、尿が膀胱に蓄積され、薬物の尿中濃度も夜間の方が高いと考えられることから、本試験開始前にはE群の方がM群よりも高い臨床効果が得られるものと考えていた。しかしながら、上述のごとく総合臨床効果、細菌尿効果および膿尿効果ともにM群が優れており、予想に反し

た結果であった。

薬物動態の検討においては、SPFXの $C_{\max}$ 、AUCはいずれもE群がやや高かったが有意差はなかった。また、SPFXの尿中累積排泄率については、E群において4~6時間までの尿中累積排泄率が有意に低かったが、24時間および48時間までではM群と有意差はなく、服用時期による吸収・排泄の差はないものと考えられた。SPFXの尿中濃度についても全体として両群間に有意差はみられず、この点からも服用時期による排泄の差はないものと考えられた。

一方、SPFXの尿中MIC値は、MHBでのMIC値と比べて著明に大きくなり、特に軽度キノロン耐性株である*E. coli* P-51208において顕著であった。最近では新キノロン系抗菌薬の使用量の増加に伴って、キノロン耐性株の増加が問題になっている。したがって、*E. coli* P-51208でみられた軽度ないし中等度耐性株での尿中MICの著明な上昇には留意する必要がある、今後は尿中MICの測定を日常の検査項目に加える必要があるものと考えられる。また、夜間尿と昼間尿との尿中MICの比較では菌種により若干の差は



Table 20. MICs of sparfloxacin in urine against standard strains and urine levels of metal ions

Healthy volunteer (Sex, Age)	Urine sample	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) against:				Urine pH	Urine volume (ml)	Metal ion concentration (mM)				
		<i>S. aureus</i> 209P JC-1	<i>E. coli</i> NIH JC-2	<i>E. coli</i> * P-51208	<i>P. aeruginosa</i> 12			Mg <sup>++</sup>	Ca <sup>++</sup>	Zn <sup>++</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
A (M, 53)	Night urine	0.39	0.39	50	50	6.5	310	4.8	8.6	0.0046	137	40
	Day urine	0.2	0.2	50	12.5	7.5	342	1.4	4.2	0.0014	136	56
B (M, 44)	Night urine	NG	NG	100	25	6.5	212	7.2	4.0	0.0115	151	70
	Day urine	NG	0.1	50	3.13	7.0	515	1.5	1.1	0.0029	83	26
C (M, 43)	Night urine	0.39	0.2	25	12.5	6.5	388	6.0	7.7	0.0041	106	11
	Day urine	0.2	0.2	25	6.25	7.5	407	1.3	3.1	0.0020	182	33
D (M, 52)	Night urine	0.2	0.39	50	50	7.5	413	2.8	3.2	0.0115	186	14
	Day urine	0.2	0.39	50	6.25	6.5	287	1.1	1.2	0.0073	201	67
E (M, 51)	Night urine	NG	0.39	25	12.5	6.5	297	3.3	2.5	0.0044	111	29
	Day urine	NG	0.39	50	12.5	6.5	260	4.0	5.2	0.0044	231	57
F (M, 46)	Night urine	0.2	0.78	50	25	6.5	575	3.7	2.0	0.0047	103	23
	Day urine	0.2	0.2	50	12.5	6.5	289	2.7	1.5	0.0043	169	61
Mueller Hinton broth		0.05	0.0125	0.39	0.39	7.4	—	0.20	0.13	0.0031	107	1.4

Night urine: first urine in the morning

\*quinolone-resistant strain

Day urine: urine collected during 10: 00~14: 00

NG: no growth

あるものの、全体として夜間尿の方が1~3管MIC値が大きくなり、夜間尿におけるSPFXの抗菌力低下がみられた。特に、この抗菌力低下傾向は*P. aeruginosa* 12において顕著であった。

尿pHについては、夜間尿で6例中5例が6.5の弱酸性であったが、そのうち3例の昼間尿では7.0の中性ないし7.5の弱塩基性に変動していた。SPFXの抗菌力におよぼすpHの影響について*S. aureus* 209-P JC, *E. coli* NIH JC-2, *Klebsiella pneumoniae* KC-1, *P. aeruginosa* E-2の4菌種で検討した西野の報告によれば<sup>11)</sup>, *S. aureus* 209-P JCではpHの影響はみられなかったが、他の3菌種ではpHが6.0→7.0→8.0へ上昇する毎に1~2管MIC値が小さくなっており、SPFXの抗菌力は軽度ではあるがpHに影響されると述べている。上記の昼間尿のpHが7.0ないし7.5に上昇した3例では、昼間尿のMIC値は夜間尿に比べて1~3管小さく、昼間尿と夜間尿でのMICの変動にpHも関与しているのかも知れない。

尿中の金属イオン濃度の測定結果では、6例中4例の夜間尿においてマグネシウム、カルシウム、亜鉛の2価イオン濃度が2~5倍上昇し、尿中MICの上昇との相関がうかがえた。熊田ら<sup>12)</sup>は、2価の金属イ

オンのマグネシウムとカルシウムの濃度の増加は新キノロン剤のMICの上昇をもたらすが、亜鉛はMICには影響せず、同様に1価イオンも影響しないと報告している。この2価金属イオンによるMIC上昇の機序としては、新キノロン剤と2価イオンが可逆的なキレート結合を作るために抗菌力が低下するものと考えられている<sup>13)</sup>。

一方、尿路感染症の治療における非特異的な一般療法として、患者に利尿指導を日常行っているが、この利尿による効果は細菌を尿中に排泄させる自浄効果のみならず、尿中2価イオン濃度の低下と尿pHの弱塩基性化をもたらす、結果として総合的にSPFXの尿中での抗菌力低下を最小限にとどめた可能性が考えられる。したがって、今回の服用時期による臨床効果の差の原因は、主として尿中の2価イオン濃度と尿pHの変動に基づく、夜間尿と昼間尿の尿中MICの差に起因するものと考えられる。

つまり、M群では日中の数回の排尿による原因菌の排除に加えて、尿中2価イオン濃度の低下および尿中pHの弱塩基性化によるSPFXの尿中抗菌力の保持効果が臨床効果にうまく反映し、逆に、E群では夜間尿中のSPFX濃度が予想したほどには上昇せず、

濃縮された尿中における比較的高濃度の 2 価イオンと pH の弱酸性化による SPFX の尿中抗菌力の低下効果が、臨床効果の低下に影響したものと考えられる。

文 献

- 1) Nakamura S, et al.: *In vitro* and *in vivo* Antibacterial Activities of AT-4140, a New Broad-Spectrum Quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1167~1173, 1989
- 2) Kojima T, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* Activity of AT-4140 against Clinical Bacterial Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1980~1988, 1989
- 3) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦, 滝口祥令: ピリドンカルボン酸系抗菌剤 Sparfloxacin の臨床第 I 相試験. *臨床医薬* 7: 1639~1685, 1991
- 4) 河田幸道, 他 (16 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Fleroxacin の臨床用量の検討. *Chemotherapy* 38 (S-2): 555~570, 1990
- 5) 河田幸道, 他 (22 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Fleroxacin と Ofloxacin の比較検討. *Chemotherapy* 38 (S-2): 571~590, 1990
- 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, 他 (15 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin の臨床用量の検討. *Chemotherapy* 39 (S-4): 555~570, 1991
- 8) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 9) 山口俊和, 横川真喜子, 橋爪孝典, 馬場政子, 松岡信男, 関根 豊: Sparfloxacin のラット, イヌ, サルにおける体内動態. *薬物動態* 6: 33~41, 1991
- 10) 河田幸道, 他 (18 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する sparfloxacin と enoxacin の比較検討. *Chemotherapy* 39 (S-4): 571~588, 1991
- 11) 西野武志: 新薬シンポジウム(2) Sparfloxacin (AT-4140) II. 抗菌力. 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 岐阜, 1990
- 12) 熊田徹平, 深田智子, 清水喜八郎: 抗菌剤の尿中抗菌力と腎排泄. *日本臨牀* 44: 2620~2625, 1986
- 13) Okazaki O, Kurata T, Tachizawa H: Studies on the Mechanism of Pharmacokinetic Interaction of Aluminum hydroxide, an Antacid, with New Quinolones in Rats. *薬物動態* 3: 387~394, 1988

ONCE DAILY TREATMENT WITH SPARFLOXACIN IN  
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS: CLINICAL  
AND BASIC COMPARATIVE STUDIES ON MORNING  
AND EVENING REGIMENS

Hiromi Kumon, Satoshi Uno, Yoshio Nishitani, Masaya Tsugawa and Hiroyuki Ohmori  
Department of Urology, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Katsuichi Nanba

Department of Urology, Okayama City Hospital

Michihisa Saegusa and Taiichiro Jyosen

Department of Urology, Hiroshima City Hospital

Teruhisa Ohashi and Katsuyoshi Kondo

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

Yasuhiro Katayama

Department of Urology, Tamano City Hospital

Daisuke Yamada and Toshihiko Asahi

Department of Urology, Kagawa Prefectural Central Hospital

Teruaki Akaeda

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

Yoshitsugu Nasu and Naoki Mitsuhashi  
Department of Urology, Kure Kyosai Hospital

Nobuyuki Akazawa  
Department of Urology, Onomichi City Hospital

Noritaka Ishido and Yoshitaka Yamashita  
Department of Urology, Ochiai Hospital

Shin Irie and Tetsuzo Kaneshige  
Department of Urology, Okayama Central Hospital

Takafumi Akagi  
Department of Urology, Himeji St. Maria Hospital

Yasutomo Nasu  
Department of Urology, Jyuzen General Hospital

Mikio Kishi  
Department of Urology, Kasaoka City Hospital

Akihiro Mizuno  
Department of Urology, Akoh Central Hospital

Yoshikazu Hirai and Yasuhiro Kanemasa  
Department of Bacteriology, Okayama University Medical School

Mitsuyoshi Nakashima  
Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

The efficacy and safety of sparfloxacin (SPFX), a new quinolone which can be administered once a day, were investigated in a double-blind comparative study to determine the effect of altering the time of administration. Differences in the pharmacokinetics depending on the time of administration and changes in the MIC values in nocturnal and diurnal urine were also examined.

1) A comparative study was performed by administering 300 mg of SPFX once a day after breakfast (group M) or after dinner (group E) for 5 days to noncatheterized patients with complicated urinary tract infections according to the criteria of the Japanese UTI Committee. Of a total 119 subjects, 49 in group M and 44 in group E were analyzed for efficacy. The overall clinical efficacy judged by the evaluation committee was 79.6% in group M and 63.6% in group E. The incidence of side effects was 5.1% in group M and 1.7% in group E. Both rates were higher in group M, but there were no significant differences between the groups. Group M also showed significantly greater efficacy in improving pyuria and greater overall clinical efficacy as evaluated by the attending physicians.

2) In a cross-over study performed in six healthy male volunteers, 300 mg of SPFX was administered after breakfast or after dinner for 5 days, the blood and urine levels of SPFX on the 1st and 5th day of administration were measured by HPLC, and the pharmacokinetics were compared. The  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , and AUC values and the urinary excretion rates of SPFX on the first and fifth days showed no significant differences between groups M and E.

3) The MIC of urine for standard bacterial strains, the urinary pH and the urinary concentration of metal ions were measured using the nocturnal and diurnal urine obtained from the six healthy male volunteers. The MIC values of urine for four standard strains of three bacterial species were markedly higher than those obtained in Mueller Hinton broth. In a comparison of the nocturnal and

diurnal urine in the same subjects, the MIC was 1 to 3 tubes higher in five out of six cases and the urinary bivalent metal ion concentration was 2 to 5-fold higher in four out of six cases in the nocturnal urine.

The above results suggest that differences in the MIC between nocturnal and diurnal urine could be responsible for differences in the efficacy of SPFX, depending on the timing of administration when it is used in the treatment of complicated urinary tract infections.