

新規合成セフェム系注射用抗生物質 DQ-2556 の複雑性尿路感染症に  
対する臨床効果および用量の検討

守殿 貞夫<sup>#1, #3</sup>・荒川 創一・山下真寿男・高木 伸介

神戸大学医学部泌尿器科学教室<sup>1, 2)</sup>\*

大島 秀夫

兵庫県立加古川病院泌尿器科<sup>1, 2)</sup>

片岡 頌雄・中村 一郎

西脇市立西脇病院泌尿器科<sup>1, 2)</sup>

泉 武寛・山田 裕二

加西市立加西病院泌尿器科<sup>1)</sup>

杉本 正行

神戸掖済会病院泌尿器科<sup>1)</sup>

羽間 稔・仙石 淳

淀川キリスト教病院泌尿器科<sup>1)</sup>

熊本 悦明・広瀬 崇興・山口 康宏・佐藤 嘉一

札幌医科大学泌尿器科学教室<sup>1)</sup>

阿曾 佳郎・押 正也

東京大学医学部泌尿器科学教室<sup>1)</sup>

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科<sup>1)</sup>

河村 信夫・稲土 博右

東海大学医学部泌尿器科学教室<sup>1)</sup>

岡田 敬司

東海大学医学部附属大磯病院泌尿器科<sup>1)</sup>

星野 英章・田中 元章

田無病院泌尿器科<sup>1)</sup>

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科<sup>1)</sup>

河田 幸道<sup>#3</sup>・坂 義人・高橋 義人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室<sup>1, 2)</sup>

鄭 漢彬

長浜赤十字病院泌尿器科<sup>1, 2)</sup>

武田 明久

高山赤十字病院泌尿器科<sup>2)</sup>

大森 弘之・公文 裕巳・畠 和宏・山田 大介

岡山大学医学部泌尿器科学教室<sup>1)</sup>

\* 神戸市中央区楠町 7-5-1

難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科<sup>1)</sup>

西谷嘉夫・光畑直喜

呉共済病院泌尿器科<sup>1)</sup>

熊澤淨一<sup>#3</sup>・松本哲朗

九州大学医学部泌尿器科学教室<sup>1,2)</sup>

椎教次・吉田隆・野口満・中山哲規

鷺山和幸・小松潔・原三信

三信会原病院泌尿器科<sup>1,2)</sup>

伊東健治

九州労災病院泌尿器科<sup>2)</sup>

鯉川弥須宏・後藤健・黒住武史・尾本徹男

九州厚生年金病院<sup>2)</sup>

大井好忠・川原元司・山内大司・島田剛

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室<sup>1)</sup>

永田進一・萱島恒善

佐賀県立病院好生館泌尿器科<sup>1)</sup>

今村章

串間市国民保健病院泌尿器科<sup>1)</sup>

八木静男

鹿児島県立大島病院泌尿器科<sup>1)</sup>

小川暢也<sup>#4</sup>

愛媛大学医学部薬理学教室<sup>2)</sup>

出口浩一<sup>#2</sup>

東京総合臨床検査センター研究部<sup>1)</sup>

片岡陳正<sup>#5</sup>

神戸大学医療技術短期大学部<sup>2)</sup>

\*一般臨床試験参加施設

\*\*用量検討試験参加施設

#1 執筆者, 治験総括医師

#2 一般臨床試験集中細菌検査担当者

#3 用量検討試験判定委員

#4 用量検討試験コントローラー

#5 用量検討試験集中細菌検査担当者

(平成5年2月17日受付・平成5年7月20日受理)

新規セフェム系抗生物質 DQ-2556 の複雑性尿路感染症に対する有効性, 安全性, 有用性を検討するとともに至適用量についても検討し以下の成績を得た。なお, 集計は UTI 薬効評価基準 (第3版) に従った。

### 1) 一般臨床試験:

DQ-2556 1回 0.5g, 1.0g または 2.0g 1日 2回投与を中心に検討した。総合臨床効果判定対象症例 80 例中著効 32 例, 有効 24 例, 無効 24 例で, 総合有効率は 70.0% であった。1日 2回投与方法における有効率は, 1.0g 分 2 で 22 例中 59.1%, 2.0g 分 2 で 37 例中 73.0%, 4.0g 分 2 で 10 例中 80.0% と dose response が認められた。これらをカテーテル留置の有無別にみると, 非留置 54 例中 77.8%, 留置 26 例中 53.8% の有効率であった。菌消失率は, 全体で 82.2% (106/129) であり, グラム陽性菌では 81.6% (40/49), グラム陰性菌では 82.5% (66/80) という結果であった。副作用は 116 例中悪心・嘔吐 1 例, 発疹 2 例の計 3 例 (発現率 2.6%) で認められ, 臨床検査値異常変動は 109 例中 14 例 (発現率 12.8%) にみられ, その主なものは GOT, GPT を中心とする肝機能異常 (10 例) であった。

### 2) 用量検討試験:

カテーテル非留置複雑性尿路感染症のうち前立腺術後症例を除くもの, すなわち疾患病態群別で第 3 群, 4 群および 6 群に該当する患者を対象とした。DQ-2556 の投与量は 1日 1.0g 分 2 (DQ-1.0 群) または 2.0g 分 2 (DQ-2.0 群) とし, 対照薬 ceftazidime (CAZ) は 1日 2.0g 分 2 (CAZ 群) とし, 5 日間連日投与後の臨床効果を比較した。臨床効果対象症例数は, DQ-1.0 群 11 例, DQ-2.0 群 11 例, CAZ 群 12 例であり, 背景因子として軽度の腎機能障害患者が DQ-2.0 群にのみ 3 例みられたこと, DQ-1.0 群および CAZ 群に感受性の低い原因菌が多く分布していたこと以外 3 群間に有意差は認められなかった。総合有効率は DQ-1.0 群で 100% (11/11), DQ-2.0 群で 90.9% (10/11), CAZ 群で 83.3% (10/12) であり, 菌消失率は DQ-1.0 群で 100% (12/12), DQ-2.0 群で 90.9% (10/11), CAZ 群で 86.7% (13/15) であった。いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。なお, CAZ の適応外菌種である *Enterococcus faecalis* を除外した場合, CAZ 群の総合有効率, 菌消失率ともに 100% であった。副作用は DQ-2.0 群の 1 例においてのみ顔面発赤がみられ, 臨床検査値異常変動は各投与群ともに 2 例ずつ認められた。これらの発現率に関して 3 群間に有意差は認められなかった。

以上の一般臨床試験および用量検討試験の結果から, DQ-2556 は複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられ, その用量は 1回 0.5g, 1日 2回を標準とすべきと思われたが, カテーテル留置などの難治度の高い本症に対しては 1回 1.0g 以上を要する場合があるものと考えられた。

**Key words:** DQ-2556, セフェム系注射用抗生物質, 泌尿器科領域感染症, 臨床評価

DQ-2556 は, 第一製薬株式会社で創製されたセフェム系注射用抗生物質である。本剤はセフェム骨格の 7 位に  $\alpha$ -methoxyimino-aminothiazole 基を有し, 3 位の oxazolyl-pyridinium 基と 4 位の carboxyl 基との間で分子内塩を作っている<sup>1)</sup>。

本剤は, ブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有する<sup>2,3)</sup>。第一相臨床試験の結果, 本剤は静脈内投与後 24 時間までに未変化体のまま 80% 以上が尿中に排泄され, 蓄積性はなく, 安全性面において特に問題とされる所見は認められなかった<sup>4)</sup>。

以上の結果から, 本剤は尿路感染症に対する有用性が期待されたので, 泌尿器科領域における一般臨床試験, ならびに臨床用量を検討する目的で ceftazidime (CAZ) を対照薬とした複雑性尿路感染症に対する用量検討試験を実施

したのでそれらの成績を以下に報告する。なお, 本試験は第二相臨床試験として実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

#### 1) 一般臨床試験

1989 年 2 月より 1990 年 1 月の間 (全国泌尿器科 20 施設) および 1991 年 3 月より 1992 年 3 月の間 (全国泌尿器科 12 施設) に, DQ-2556 の有効性および安全性を検討する目的で一般臨床試験を実施した。対象は UTI 薬効評価基準第 3 版 (以下 UTI 基準) に規定する複雑性尿路感染症, すなわち, 尿路に基礎疾患を有し投与前膿尿が 5 コ/hpf 以上で投与前尿中生菌数が  $10^4$  CFU/ml 以上である条件を満たす尿路感染症とした。年齢は 16 歳以上とし, 入院患者とした。

#### 2) 用量検討試験

用量検討試験は、1990年9月より1991年9月の間に全国泌尿器科11施設に入院した複雑性尿路感染症患者を対象として実施した。少数例の比較により臨床用量を検討するため、各群間での背景因子に偏りが生じないように対象症例の病態をより均一にすることを考慮し、UTI基準に規定する複雑性尿路感染症のうちカテーテル非留置症例および前立腺術後症例を除く疾患病態群第3群、4群および6群に該当する中等症以下の患者とした。また、年齢条件は50歳以上80歳未満とした。

### 3) 除外規定

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 重篤な基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の評価が困難な症例
  - ② 試験薬剤投与開始前に化学療法が施行され、すでに症状が改善しつつある症例
  - ③  $\beta$ -ラクタム系抗生物質にアレルギー既往のある症例
  - ④ 試験薬剤に対する皮内反応が陽性の症例
  - ⑤ 真菌など、試験薬剤非感受性の菌種による感染であることが明らかで、効果が期待し難い症例
  - ⑥ フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例
  - ⑦ 高度の心、肝あるいは腎機能障害のある症例
  - ⑧ 妊婦、妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人
  - ⑨ その他、主治医が不適当と判断した症例
- 以上の他に用量検討試験では次の2項目を追加した。

- ⑩ 重症感染症で予後不良と思われる症例
- ⑪ 試験薬剤投与開始前1週間以内にセフェム系抗生物質が投与された症例

### 4) 患者の同意

いずれの試験においても、投与に先立ち患者またはその代理人など患者に代わって同意をなし得る者に試験薬剤の概要および試験の目的・内容などにつき説明し、文書または口頭で試験参加の同意を得た。

### 2. 試験薬剤

#### 1) 一般臨床試験

一般臨床試験においてはバイアルあたりDQ-2556 0.25 g、0.5 gおよび1.0 g含有の注射用製剤を用いた。

#### 2) 用量検討試験

用量検討試験においては、バイアルあたりDQ-2556 0.5 gおよび1.0 g含有の注射用製剤および対照

薬剤として市販品と同一規格のceftazidime (CAZ) 1.0 g含有注射用製剤(日本グラクソ社提供)を用いた。対照薬剤としてCAZを選択した理由は、市販セフェム系抗生物質の中でDQ-2556とほぼ同様の抗菌スペクトルおよび薬物動態を示し、かつ腎盂腎炎、膀胱炎に適応症を有し広く用いられており、その有効性と安全性に対する評価が一定していることにある。

### 3. 投与量および投与方法

#### 1) 一般臨床試験

一般臨床試験においては、1回1ないし2バイアルを100~200 mlの生理食塩液、各種糖液あるいは電解質液に溶解し30~60分点滴静脈内投与するか、20 mlの生理食塩液に溶解し3分以上かけてゆっくり静脈内投与した。原則として1日朝夕2回5~10日間連続投与とした。

#### 2) 用量検討試験

用量検討試験におけるDQ-2556の1日投与量は第一相臨床試験成績および本試験開始前までに集積されていた一般臨床試験の成績を勘案し、2用量、すなわち1回0.5 gまたは1.0 gを1日2回と設定した(設定根拠の詳細は「II.結果2.1」に後述)。対照薬剤CAZの投与量は臨床常用量の1回1.0 gを1日2回とした。なお、溶解法および投与方法は一般臨床試験の点滴静脈内投与法に準じ朝夕2回5日間投与とした。これら試験薬剤は6症例分を1組とし、さらに3組を1単位としたうえで、1単位中DQ-2556 0.5 g (DQ-

	No. of patients evaluated for clinical efficacy as judged by the UTI criteria
	80
	Reasons for exclusion and dropout from evaluation of clinical efficacy (Exclusion) 27
	- Bacteriuria less than $10^4$ CFU/ml 9 patients
	- Infection due to fungi 9 patients
	- Disease not included in protocol 6 patients
	- No urine examination before treatment 1 patient
	- Pyuria less than 5 WBC/hpf 1 patient
	- Underlying disease too severe 1 patient
	(Drop-out) 11
	- Delayed urine examination after treatment 8 patients
	- Insufficient medication 3 patients
Total no. of patients enrolled 118	No. of patients evaluated for clinical efficacy as judged by doctors in charge
	110
	No. of patients evaluated for clinical adverse reactions
	116
	No. of patients evaluated for worsening of laboratory test results
	109
	No. of patients evaluated for clinical usefulness
	106

UTI, urinary tract infection

Fig. 1. Patients evaluated in open clinical trials.

1.0群), DQ-2556 1.0g (DQ-2.0群) および CAZ 1.0g (CAZ群) の各投与群が6症例分となるようコントローラーが無作為に割りつけた。コントローラーは患者選定時における包装上の薬剤識別不能性の保証, 薬剤の割り付け, キーコードの保管および開封, キーコード開封後のデータの不変性の保証と解析にあたった。主治医が対象患者条件に適合していることを確認した後, どの投与群にするかを封筒法により決めることとした。すなわち患者選定順に割り付け番号の若い封筒を選び, 封筒中記載の投与指示書に従い上記3群のいずれかの試験薬剤を投与した。薬剤の含量試験を含む製剤試験は, 薬剤割り付け後コントローラーが無作為に抽出した各々の薬剤について, 星薬科大学薬剤

学教室(永井恒司教授)に依頼し, HPLC法<sup>9)</sup>にて実施した。

#### 4. 観察および検査項目

臨床症状観察, 尿検査および細菌学的検査は, UTI基準に従い実施した。尿中の細菌は, ウリカルト<sup>®</sup>(第一化学)を用いたdipslide法により, 各施設において24時間培養後に菌数を判定し, 判定後ただちに集中細菌検査機関〔一般臨床試験: 第一製薬㈱中央研究所および東京総合臨床検査センター研究部, 用量検討試験: 神戸大学医療技術短期大学部〕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MIC標準法<sup>9)</sup>に従いDQ-2556とCAZについて実施した。

Table 1. Background characteristics of patients in open clinical trials

Item	Category	No. of patients
Sex	male	54
	female	26
Age (yr)	~49	7
	50~59	14
	60~69	15
	70~79	35
	80~	9
Body weight (kg)	~39	3
	40~49	22
	50~59	31
	60~	21
	unknown	3
Diagnosis	cystitis	42
	pyelonephritis	36
	post prostatectomy	2
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection	
	group 1 (indwelling catheter)	13
	group 2 (post prostatectomy)	3
	group 3 (upper UTI)	14
	group 4 (lower UTI)	17
	polymicrobial infection	
group 5 (indwelling catheter)	13	
group 6 (no indwelling catheter)	20	
Medication	0.5 g b.i.d.	22
	1.0 g b.i.d.	37
	2.0 g b.i.d.	10
	others	10
	changed	1

臨床検査は、投与開始前および終了後に血液学的検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数など)、血液生化学的検査(GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP, ALP など)などについて実施した。

用量検討試験においては尿中薬剤の濃度を測定することとした。すなわち、試験薬剤投与開始前の尿、および投与開始後1日目および5日目の早朝尿を採取し、薬剤濃度をHPLC法<sup>6)</sup>にて測定した。なお、尿検体は濃度測定実施まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。

#### 5. 臨床効果判定

投与開始前と終了後の尿検査および尿培養の結果をもとに、UTI基準に従い、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および規定通りに投与されなかった症例などの除外・脱落症例は不採用とした。これら除外・脱落症例の取扱い方の決定および採用症例の臨床効果判定は、一般臨床試験においては治験総括医師が実施し、用量検討試験においては治験総括医師を含む3名の判定委員およびコントローラーが鍵前に実施した。

またUTI基準による判定とは別に、主治医が独自

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. 安全性判定

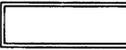
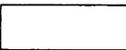
自・他覚的副作用の検討は、臨床効果判定が不採用であった症例を含め、検討可能なすべての症例を評価対象とした。また臨床検査値におよぼす影響については、投与開始前3日以内に投与前検査を実施し、かつ、投与終了後3日以内に投与後検査を実施した症例を対象として検討した。

副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、主治医が試験薬剤との関係を、「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、「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当該薬剤による副作用あるいは臨床検査値異常変動症例とした。

#### 7. 有用性判定

主治医が臨床効果および安全性を総合的に勘案して有用性を判定したが、臨床効果判定不採用であっても副作用あるいは臨床検査値異常変動のみられた症例は評価対象とした。

Table 2. Overall clinical efficacy in open clinical trials

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	32	8	8	48 (60.0%)
Decreased	3			3 (3.8%)
Replaced	3	2	9	14 (17.5%)
Unchanged	1	3	11	15 (18.8%)
Effect on pyuria	39 (48.8%)	13 (16.3%)	28 (35.0%)	Patient total 80
 Excellent	32 (40.0%)			Overall efficacy rate 56/80 (70.0%)
 Moderate	24 (30.0%)			
 Poor <sup>a)</sup>	24 (30.0%)			

<sup>a)</sup> Including failure

有用性判定には、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と記した長さ 10 cm のアナログスケール上の適切な位置に主治医の判断で「/」の印をつける方法を用いた。

## 8. 開 鍵

用量検討試験においては、臨床試験期間終了後すべての調査表を回収し、記載事項を確認した上で、コントローラーを含む判定委員会において除外・脱落症例などの不採用例を決定し、UTI 基準に従い臨床効果を判定した。その後、症例の取り扱いに対し主治医の異議がないことを確認した上で、コントローラーがキーコードを開封した。

## 9. 解析方法

用量検討試験における開鍵後の成績の解析は、コントローラーの指導のもとに第一製薬㈱で行った。その際、計測法および分布の特性に応じ $\chi^2$ 検定、Kruskal Wallis の H 検定などを用い、有意水準は両側 5 %とした。

## II. 結 果

### 1. 一般臨床試験

### 1) 症例の構成

総投与症例数は 118 例で、除外・脱落となった 38 例を除いた 80 例が UTI 基準による総合臨床効果判定対象症例であった (Fig. 1)。除外症例の内訳は、投与開始前生菌数不足 9 例、真菌感染 9 例、対象外疾患 6 例、投与開始前尿検査せず 1 例、投与開始前膿尿不足 1 例、重篤な基礎疾患である adult T cell leukemia (ATL) 1 例の計 27 例であった。脱落症例の内訳は、尿検査日ずれ 8 例、投与回数不足 3 例の計 11 例であった。副作用判定対象症例数は、投与せず 1 例、ATL 1 例の計 2 例を除く 116 例であった。臨床検査値異常変動判定対象症例数は、規定臨床検査未実施 7 例、ATL 1 例、投与回数不足 1 例の計 9 例を除く 109 例であった。

総合臨床効果判定対象症例の患者背景 (Table 1) をみると、年齢は、50 歳代から 70 歳代までの症例が 64 例と 80% を占め、男性が 54 例 (68%) と多かった。疾患別内訳は、膀胱炎 42 例、腎盂腎炎 36 例、前立腺術後感染症 2 例であった。疾患病態群別内訳は、単独感染 47 例、複数菌感染 33 例であり、カテーテル

Table 3. Overall clinical efficacy classified by the type of infection in open clinical trials

UTI group	No. of patients (% of total)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)	
		excellent	moderate	poor		
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	13 ( 16.3)	4	2	7	46.2
	group 2 (post prostatectomy)	3 ( 3.8)	0	2	1	66.7
	group 3 (upper UTI)	14 ( 17.5)	8	4	2	85.7
	group 4 (lower UTI)	17 ( 21.3)	9	5	3	82.4
subtotal	47 ( 58.8)	21	13	13	72.3	
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	13 ( 16.3)	4	4	5	61.5
	group 6 (no indwelling catheter)	20 ( 25.0)	7	7	6	70.0
	subtotal	33 ( 41.3)	11	11	11	66.7
Total	80 (100 )	32	24	24	70.0	

Indwelling catheter	No. of patients (% of total)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)
		excellent	moderate	poor	
Yes	26 ( 32.5)	8	6	12	53.8
No	54 ( 67.5)	24	18	12	77.8
Total	80 (100 )	32	24	24	70.0

UTI, urinary tract infection

留置 26 例, カテーテル非留置 54 例であった。投与方法としては, 1 日 2 回投与方法が 69 例 (86%) と多く, そのうち 1.0 g 分 2 群が 22 例, 2.0 g 分 2 群 37 例, 4.0 g 分 2 群 10 例であった。

## 2) 総合臨床効果

一般臨床試験の総合臨床効果 (Table 2) は著効 32 例 (40.0%), 有効 24 例 (30.0%), 無効 24 例 (30.0%) で, 有効率 (有効以上の占める割合) は 70.0% であった。48 例で菌陰性化がみられ, 陰性化率は 60.0% であった。疾患病態群別では (Table 3), カテーテル非留置 (第 2, 3, 4, 6 群) 54 例中有効率 77.8% であるのに対し, 留置例の有効率は 26 例中 53.8% と低かった。単独感染および複数菌感染の有効率はそれぞれ 72.3% (34/47) および 66.7% (22/23) であり, 複数菌感染でやや低かった。

投与量との関係を 1 日 2 回投与群で比較した。1.0 g 分 2 群 22 例中著効 6 例, 有効 7 例, 無効 9 例 (有効率 59.1%), 2.0 g 分 2 群 37 例中著効 14 例, 有効 13 例, 無効 10 例 (有効率 73.0%), 4.0 g 分 2 群 10 例中著効 6 例, 有効 2 例, 無効 2 例 (有効率 80.0%) であり, dose response が認められた (Table 4)。

主治医による臨床効果判定は 110 例で行われ, 1.0 g 分 2 群 30 例中有効以上 19 例 (有効率 63.3%),

2.0 g 分 2 群 57 例中有効以上 43 例 (有効率 75.4%), 4.0 g 分 2 群 11 例中有効以上 9 例 (有効率 81.8%) であり, UTI 基準による結果と同様に dose response がみられた (Table 5)。

## 3) 細菌学的効果

全分離菌株 129 株中 106 株が消失し, 消失率は 82.2% であった (Table 6)。グラム陽性菌とグラム陰性菌の消失率はそれぞれ 81.6% (40/49) および 82.5% (66/80) であり, これらの間に差が認められなかったが, 菌種別にみた場合, *Pseudomonas aeruginosa* の消失率は 20 株中 55.0% と他菌種にくらべ低かった。MIC と消失率との関係を見ると MIC が 25  $\mu$ g/ml 以下では 74 株中 70 株 (94.6%) が消失しているのに対し, 50  $\mu$ g/ml 以上における消失率は 35 株中 54.3% と低かった。

投与後出現菌は, 80 例中 23 例 (28.8%) で 32 株みられ, *Enterococcus faecium* 10 株を含むグラム陽性菌が半数を占め, 次いで真菌 11 株 (34.4%), グラム陰性菌 5 株 (15.6%) であった (Table 7)。

## 4) 安全性

副作用判定対象症例 116 例のうち, 試験薬剤投与に起因すると考えられる副作用は悪心・嘔吐 1 例, 発疹 2 例の計 3 例 (発現率 2.6%) にみられた。2 例にお

Table 4. Overall clinical efficacy classified by medication in open clinical trials

Medication	No. of patients	Clinical efficacy			Overall Efficacy rate (%)
		excellent	moderate	poor	
0.5 g b.i.d.	22	6	7	9	59.1
1.0 g b.i.d.	37	14	13	10	73.0
2.0 g b.i.d.	10	6	2	2	80.0
Others	10	5	2	3	70.0
Changed	1	1	0	0	100
Total	80	32	24	24	70.0

Table 5. Clinical efficacy as judged by doctors in charge in open clinical trials

Medication	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
0.5 g b.i.d.	30	7	12	3	8	63.3
1.0 g b.i.d.	57	20	23	8	6	75.4
2.0 g b.i.d.	11	5	4	2	0	81.8
Others	10	3	4	1	2	70.0
Changed	2	1	1	0	0	100
Total	110	36	44	14	16	72.7



いて投与が中止されたが、いずれも投与中止翌日に症状は消退している (Table 8)。

試験薬剤投与との因果関係が疑われる臨床検査値異常変動は109例中14例 (12.8%) に認められ、GOT、GPT 上昇を中心とする肝機能異常が10例でもっとも多く (血小板数増多を合併した1例を含む)、次いで好酸球数増多が2例、腎機能異常および血清電解質異常がそれぞれ1例ずつであった (Table 9)。これらの変動はいずれも軽度であり、ほとんどの症例で一過性であった。肝機能異常発現を1日2回投与法に限って

投与量別にみると、1.0 g分2群が29例中2例 (6.9%)、2.0 g分2群が58例中8例 (13.8%) であり、4.0 g分2群では認めなかった。

#### 5) 有用性

スケール上の右端からの長さが60 mm 以上を有用とした場合、全体の有用率は106例中77例、72.6%であった (Table 10)。

#### 2. 用量検討試験

##### 1) 投与量および投与方法の設定

第一相臨床試験の結果<sup>4)</sup>、DQ-2556の $\beta$ 相血中半減期は約2時間で、静脈内投与後24時間までに未変化体のまま80%以上が尿中に排泄された。0.5 g、1.0 g および2.0 g 静脈内投与後8~12時間の尿中濃度はおよそそれぞれ70  $\mu$ g/ml、110  $\mu$ g/ml および190  $\mu$ g/ml であった。また2.0 g分2.5日間反復静脈内投与まで危険すべき副作用および臨床検査値異常変動を認めなかった。第二相臨床試験中間集計成績で、UTI基準に合致するカテーテル非留置で前立腺術後感染症以外の症例 (第3群、4群および6群) に対する総合臨床効果 (有効率) は、0.5 g分2群、1.0 g分2群 および2.0 g分2群でそれぞれ50.0%、63.6% および88.9%であり、dose responseが認められた。全分離菌のうちMICの測定が行われた30株のMIC<sub>90</sub>値は50  $\mu$ g/ml であった。副作用は、2.0 g分2群の1例で悪心・嘔吐がみられた。臨床検査値異常変動は、肝機能異常がほとんどであり、1.0 g分2群では24例中2例 (発現率8.3%)、2.0 g分2群では31例中5例 (発現率16.1%) でみられ、dose responseが懸念された。以上の成績から、1.0 g分2で十分な臨床効果を期待しうる尿中薬剤濃度が得られること、また1回2.0 g (1日4.0 g) 以上の投与量で肝機能異常が高頻度に発現する可能性があることなどを考慮し、DQ-2556投与群の1日投与量は、高用量を2.0 g分

Table 7. Strains appearing after treatment in open clinical trials

Isolates		No. of strains (%)
GPB	<i>S. epidermidis</i>	3 ( 9.4)
	<i>Streptococcus</i> sp.	1 ( 3.1)
	<i>E. faecalis</i>	1 ( 3.1)
	<i>E. faecium</i>	10 ( 31.3)
	<i>A. viridans</i>	1 ( 3.1)
subtotal		16 ( 50.0)
GNR	<i>E. cloacae</i>	2 ( 6.3)
	<i>P. aeruginosa</i>	1 ( 3.1)
	<i>A. calcoaceticus</i>	1 ( 3.1)
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1 ( 3.1)
subtotal		5 ( 15.6)
Fungi		11 ( 34.4)
Total		32 ( 100 )
Patients with strains appearing after treatment (%)		23/80 ( 28.8)

GPB, gram-positive bacteria; GNR, gram-negative rods.

Table 8. Clinical adverse reactions in open clinical trials

Sex Age (yr)	Medication	Type of reaction	Severity of reaction	Day of appearance	Administration of DQ-2556
female 66	0.5 g b.i.d. (1 day)	eruption	mild	1	withdrawn
male 39	1.0 g b.i.d. (5 days)	eruption	moderate	9	
female 76	1.0 g b.i.d. (3 days)	nausea, vomiting	severe	3	withdrawn

Incidence: 3/116 (2.6%)

Table 9. Worsening of laboratory test results in open clinical trials

Sex Age (yr)	Medication	Items	(changes in values) <sup>a)</sup>
female 75	0.5 g b.i.d. (5 days)	GOT GPT	( 63 →100 → 52* U/l) ( 33 → 51 → 29* U/l)
female 75	0.5 g b.i.d. (5 days)	GOT	( 16 → 40 U/l)
male 66	0.5 g b.i.d. (6 days)	Eosinophil	( 5 → 29%)
male <sup>b)</sup> 45	0.5 g b.i.d. (3 days) 1.0 g b.i.d. (5 days)	GOT GPT ALP $\gamma$ -GTP	( 30 → 43 → 54 IU) ( 52 → 74 →124 IU) (192 →223 IU) ( 80 →130 →102 U/l)
male 58	1.0 g b.i.d. (5 days)	GOT GPT ALP LDH $\gamma$ -GTP	( 20 → 44 → 24* U/l) ( 15 → 44 → 23* U/l) (228 →395 →315* IU) (130 →168 →129* U/l) ( 44 → 85 → 70* U/l)
male 50	1.0 g b.i.d. (5 days)	GPT ALP $\gamma$ -GTP	( 65 →133 U/l) (183 →460 IU) ( 68 →163 U/l)
female 47	1.0 g b.i.d. (5 days)	Platelet GPT	( 39.3→ 55.8→ 40.1* $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> ) ( 14 → 27 → 17* U/l)
male 36	1.0 g b.i.d. (5 days)	GOT GPT	( 28 → 46 → 26* U/l) ( 65 →127 → 42* U/l)
female 61	1.0 g b.i.d. (10 days)	GPT	( 16 → 26 IU)
male 77	1.0 g b.i.d. (8 days)	GOT GPT	( 22 → 37 → 77 IU) ( 22 → 57 →112 IU)
female 73	1.0 g b.i.d. (5 days)	ALP	(157 →253 IU)
male 66	1.0 g b.i.d. (7 days)	K	( 4.4→ 5.3→ 5.1 mEq/l)
male 52	1.0 g b.i.d. (8 days)	Eosinophil	( 0 → 9.0%)
female 74	2.0 g b.i.d. (5 days)	BUN Cr	( 19 → 25 mg/dl) (1.7→2.0 mg/dl)

Incidence: total, 14/109 (12.8%); 0.5 g b.i.d., 3/29 (10.3%); 1.0 g b.i.d., 9/58 (15.5%); 2.0 g b.i.d., 1/10 (10.0%)

<sup>a)</sup> \* follow-up results

<sup>b)</sup> The data were managed as medication at a dose of 1.0 g b.i.d.

2, 低用量を1.0 g分2に設定し用量検討試験を実施することとした。

### 2) 試験薬剤の適合性

含量試験の成績は、各試験薬剤の表示力価に対しDQ-2556 0.5 gバイアル102.6%, DQ-2556 1.0 gバイアル105.1%, CAZ 1.0 gバイアル98.8%であり、その他製剤試験も含めすべて規格に合致するものであった。

### 3) 検討症例数

総投与症例43例のうち除外・脱落症例9例を除く34例が総合臨床効果判定症例であり、その内訳はDQ-1.0群11例, DQ-2.0群11例, CAZ群12例であった (Table 11)。除外・脱落症例の内訳は、カテーテル留置4例, 真菌感染3例, 投与開始前尿中細菌陰性1

例, 投与不規則1例であった。なお, CAZの適応外菌種である *Enterococcus faecalis* の感染例を除外対象とした場合, DQ-1.0群の1例とCAZ群の3例が対象外となり, 解析対象症例数は, DQ-1.0群10例, DQ-2.0群11例, CAZ群9例であった。

副作用判定は全投与症例に対して行われ, 臨床検査値異常変動の判定は投与前後とも臨床検査の実施されなかった1例, 投与後の臨床検査が実施されなかった2例および腎・肝機能検査を実施しなかった1例を除く39例について行われた。

有用性については, カテーテル留置4例, 投与不規則1例, 真菌感染のうち投与回数不足の症例1例計6例を除く37例, すなわちDQ-1.0群12例, DQ-2.0群11例, CAZ群14例が採用された。

Table 10. Clinical value as judged by doctors in charge of open clinical trials

Medication	No. of patients	Usefulness score (mm)					Mean ± SD
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0	
0.5 g b.i.d.	28	13	4	5	1	5	67.4 ± 32.3
1.0 g b.i.d.	56	28	15	9	2	2	74.9 ± 23.3
2.0 g b.i.d.	10	5	3	2	0	0	78.9 ± 20.5
Others	11	6	2	0	2	1	67.3 ± 33.3
Changed	1	0	1	0	0	0	72.0

Table 11. Patients evaluated in dose-determination study

Patients	Treatment group			Statistical analysis <sup>a)</sup>
	DQ-1.0	DQ-2.0	ceftazidime	
Total no. of patients	14	14	15	
No. of patients excluded	bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> CFU/ml	1		
	infection due to <i>E. faecalis</i>	(1) <sup>b)</sup>		(3)
	infection due to fungi			3
	presence of indwelling catheter	2	2	
	subtotal	3 (4)	2	3 (6)
No. of patients who dropped out			1 <sup>c)</sup>	NS
No. of patients evaluated for clinical efficacy	11 (10)	11	12 (9)	
No. of patients evaluated for clinical adverse reaction	14	14	15	NS
No. of patients evaluated for worsening of laboratory test results	13	13	13	NS
No. of patients evaluated for clinical usefulness	12	11	14	NS

<sup>a)</sup> By  $\chi^2$  test; NS, not significant

<sup>b)</sup> Data when patients infected by *E. faecalis* were excluded.

<sup>c)</sup> Irregular medication

## 4) 患者背景

総合臨床効果判定対象症例に関する3群の患者背景因子 (Table 12) をみると、腎機能に関して、DQ-2.0群で11例中3例が「障害あり」と診断され、その程度はBUN 30~37 mg/ml の範囲、血清Crが1.3~1.7 mg/ml の範囲を示す軽度なものであった。その他の投与群ではすべて正常であり、3群間に有意な差がみられた ( $P < 0.05$ )。なお、*E. faecalis* を除外した場合は、3群間に有意差は認められなかった。ま

た、その他の背景因子においては3群間に偏りを認めなかった。

## 5) 原因菌に対するMIC

総合臨床効果判定対象症例より投与開始前に分離された38株に対するDQ-2556のMICを群別にみると、DQ-2.0群では11株すべて12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下であったのに対し、DQ-1.0群の12株中3株が、また、CAZ群の15株中7株が25  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、DQ-1.0群およびCAZ群に感受性の低い菌株が多く分布

Table 12. Background characteristics of patients in dose-determination study

Item	Category <sup>a)</sup>	No. of patients			Statistical analysis <sup>b)</sup>	
		DQ-1.0	DQ-2.0	ceftazidime		
Sex	male	7 [ 7] <sup>c)</sup>	9 [ 9]	7 [ 4]	NS	
	female	4 [ 3]	2 [ 2]	5 [ 5]		
Age (yr)	~49	1 [ 1]			NS	
	50~59	3 [ 3]		2 [ 2]		
	60~69	3 [ 3]	8 [ 8]	3 [ 2]		
	70~79	4 [ 3]	3 [ 3]	7 [ 5]		
Renal function	normal	11 [ 10]	8 [ 8]	12 [ 9]	p=0.032 [p=0.056 NS]	
	abnormal		3 [ 3]			
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection	group 3 (upper UTI)	1 [ 1]	4 [ 4]	1 [ 1]	NS
		group 4 (lower UTI)	9 [ 9]	7 [ 7]	9 [ 8]	
	polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	1 [ 0]		2 [ 0]	NS
		monomicrobial infection	10 [ 10]	11 [ 11]	10 [ 9]	
	polymicrobial infection	1 [ 0]		2 [ 0]		
Grade of pyuria		$\pm$ (5~9 WBC/hpf)	1 [ 1]	2 [ 2]	2 [ 1]	NS
		+ (10~29 WBC/hpf)	1 [ 1]	1 [ 1]	5 [ 4]	
		‡ (30~99 WBC/hpf)	4 [ 3]	4 [ 4]	1 [ 1]	
		‡‡ (100 $\leq$ WBC/hpf)	5 [ 5]	4 [ 4]	4 [ 3]	
Grade of bacteriuria (CFU/ml)		10 <sup>4</sup>	1 [ 1]		1 [ 1]	NS
		10 <sup>5</sup>	2 [ 2]	2 [ 2]	2 [ 2]	
		10 <sup>6</sup>	1 [ 1]		1 [ 0]	
		10 <sup>7</sup>	7 [ 6]	8 [ 8]	8 [ 6]	
		>10 <sup>7</sup>		1 [ 1]		

<sup>a)</sup> UTI, urinary tract infection

<sup>b)</sup> By  $\chi^2$  test; NS, not significant

<sup>c)</sup> Data when patients infected by *E. faecalis* were excluded.

Table 13. Overall clinical efficacy classified by UTI group in dose-determination study

UTI group <sup>a)</sup>	Treatment group	No. of patients (% of total)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate <sup>b)</sup> (%)	Statistical analysis <sup>c)</sup>
			excellent	moderate	poor		
Monomicrobial infection	group 3 (upper UTI)						
	DQ-1.0	1 ( 9.1) [ 1] <sup>d)</sup>	0 [0]	1 [1]	0 [0]		
	DQ-2.0	4 ( 36.4) [ 4]	1 [1]	2 [2]	1 [1]		
	CAZ	1 ( 8.3) [ 1]	0 [0]	1 [1]	0 [0]		
	DQ-1.0	9 ( 81.8) [ 9]	7 [7]	2 [2]	0 [0]		
	DQ-2.0	7 ( 63.6) [ 7]	5 [5]	2 [2]	0 [0]		
CAZ	9 ( 75.0) [ 8]	4 [4]	4 [4]	1 [0]			
	DQ-1.0	10 ( 90.9) [10]	7 [7]	3 [3]	0 [0]	100 [100]	
	DQ-2.0	11 (100) [11]	6 [6]	4 [4]	1 [1]	90.9 [ 90.9]	NS
	CAZ	10 ( 83.3) [ 9]	4 [4]	5 [5]	1 [0]	90.0 [100]	
Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)						
	DQ-1.0	1 ( 9.1) [ 0]	1 [0]	0 [0]	0 [0]		
	DQ-2.0	0 ( 0 ) [ 0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]		
	CAZ	2 ( 16.7) [ 0]	0 [0]	1 [0]	1 [0]		
	DQ-1.0	11 (100) [10]	8 [7]	3 [3]	0 [0]	100 [100]	
	DQ-2.0	11 (100) [11]	6 [6]	4 [4]	1 [1]	90.9 [ 90.9]	NS
	CAZ	12 (100) [ 9]	4 [4]	6 [5]	2 [0]	83.3 [100]	
Total							
	DQ-1.0	11 (100) [10]	8 [7]	3 [3]	0 [0]	100 [100]	
	DQ-2.0	11 (100) [11]	6 [6]	4 [4]	1 [1]	90.9 [ 90.9]	NS
	CAZ	12 (100) [ 9]	4 [4]	6 [5]	2 [0]	83.3 [100]	

<sup>a)</sup> UTI, urinary tract infection<sup>b)</sup> Excellent + moderate/total<sup>c)</sup> By  $\chi^2$  test; NS, not significant<sup>d)</sup> Data when patients infected by *E. faecalis* were excluded. CAZ, ceftazidime

Table 14. Relation between effects on pyuria and bacteriuria in dose-determination study

Pyuria		Bacteriuria					
		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria		
Eliminated	DQ-1.0	8 [7] <sup>a)</sup>	1 [1]	2 [2]	11 (100.0%) [10]		
	DQ-2.0	6 [6]		2 [2]	8 ( 72.7%) [ 8]		
	CAZ	4 [4]	2 [2]	3 [2]	9 ( 75.0%) [ 8]		
Decreased	DQ-1.0						
	DQ-2.0			1 [1]	1 ( 9.1%) [ 1]		
	CAZ						
Replaced	DQ-1.0						
	DQ-2.0	1 [1]		1 [1]	2 ( 18.2%) [ 2]		
	CAZ		1 [1]		1 ( 8.3%) [ 1]		
Unchanged	DQ-1.0						
	DQ-2.0						
	CAZ	1 [0]		1 [0]	2 ( 16.7%) [ 0]		
Effect on pyuria	DQ-1.0	8 (72.7%) [7]	1 ( 9.1%) [1]	2 (18.2%) [2]	patient 11 [10]		
	DQ-2.0	7 (63.6%) [7]	0 ( 0.0%) [0]	4 (36.4%) [4]	total 11 [11]		
	CAZ	5 (41.7%) [4]	3 (25.0%) [3]	4 (33.3%) [2]	12 [ 9]		
Excellent	DQ-1.0	8 (72.7%) [7]	Overall efficacy rate <sup>b)</sup>				
	DQ-2.0	6 (54.5%) [6]					
	CAZ	4 (33.3%) [4]					
Moderate	DQ-1.0	3 (27.3%) [3]				DQ-1.0	11/11 (100%) [10/10 (100%)]
	DQ-2.0	4 (36.4%) [4]				DQ-2.0	10/11 (90.9%) [10/11 (90.9%)]
	CAZ	6 (50.0%) [5]				CAZ	10/12 (83.3%) [9/9]
Poor	DQ-1.0	0 ( 0.0%) [0]	NS <sup>c)</sup> [NS]				
	DQ-2.0	1 ( 9.1%) [1]					
	CAZ	2 (16.7%) [0]					

<sup>a)</sup> Data when patients infected by *E. faecalis* were excluded.

<sup>b)</sup> Excellent + moderate / total

<sup>c)</sup> Statistical analysis by  $\chi^2$  test; NS, not significant; effect on pyuria, NS; effect on bacteriuria, NS  
CAZ, ceftazidime

Table 15. Clinical efficacy as judged by doctors in charge of dose-determination study

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate <sup>a)</sup> (%)	Statistical analysis <sup>b)</sup>
		excellent	good	fair	poor		
DQ-1.0	11	8	3	0	0	100	
DQ-2.0	11	6	5	0	0	100	NS
Ceftazidime	12	4	7	1	0	91.7	

<sup>a)</sup> (Excellent + good / total) × 100

<sup>b)</sup> By  $\chi^2$  test; NS, not significant

Table 16. Relation between MIC and bacteriological response in dose-determination study  
(no. of strains eradicated/no. of strains isolated)

Isolates <sup>a)</sup>	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>b)</sup>											Total		
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100	100<
GPB	<i>S. epidermidis</i>	DQ-1.0					1/1		1/1				2/2		3/3
		DQ-2.0							1/1						2/2
		CAZ										1/1			1/1
												[0/0] <sup>c)</sup>		[0/0]	
GPB	<i>E. faecalis</i>	DQ-1.0									1/1				1/1
		DQ-2.0										[0/0]			[0/0]
		CAZ											0/1	1/2	1/3
												[0/0]	[0/0]	[0/0]	
GPB	subtotal	DQ-1.0						1/1			1/1		2/2		4/4
		DQ-2.0					1/1		1/1						[3/3]
		CAZ											1/1	0/1	2/2
											[0/0]	[0/0]	[0/0]	[0/0]	
GNR	<i>E. coli</i>	DQ-1.0	3/3	1/1	2/2										6/6
		DQ-2.0			[1/1]										[5/5]
		CAZ	2/2	1/1				1/1							3/3
														2/2	
														[1/1]	
GNR	<i>C. freundii</i>	DQ-1.0						1/1							1/1
		DQ-2.0													1/1
		CAZ							1/1					1/1	2/2
GNR	<i>K. pneumoniae</i>	DQ-1.0													1/1
		DQ-2.0			1/1										2/2
		CAZ			1/1	1/1									[1/1]
														[0/0]	
GNR	<i>E. cloacae</i>	DQ-1.0							1/1						1/1
		DQ-2.0													1/1
		CAZ											1/1		2/2
														[0/0]	
GNR	<i>E. aerogenes</i>	DQ-1.0						0/1							0/1
		DQ-2.0													0/1
		CAZ													0/1
GNR	<i>S. marcescens</i>	DQ-1.0							1/1						1/1
		DQ-2.0													1/1
		CAZ					1/1		1/1						2/2
GNR	<i>P. mirabilis</i>	DQ-1.0													2/2
		DQ-2.0	2/2												2/2
		CAZ													2/2
GNR	<i>P. aeruginosa</i>	DQ-1.0							1/1						1/1
		DQ-2.0													1/1
		CAZ						1/1						1/1	2/2
GNR	subtotal	DQ-1.0	3/3	1/1	2/2			1/1	1/1						8/8
		DQ-2.0			[1/1]										[7/7]
		CAZ	4/4	1/1	1/1			1/2	1/1						8/9
												1/1	2/2	11/11	
												[0/0]	[0/0]	[9/9]	
Total (eradication rate %)	DQ-1.0	DQ-1.0	3/3	1/1	2/2			1/1	1/1	1/1	1/1	2/2			12/12 (100)
		DQ-2.0			[1/1]										[10/10 (100)]
		CAZ	4/4	1/1	1/1		1/1	1/2	1/1	1/1					10/11 (90.9)
												1/1	1/2	3/4	
												[0/0]	[1/1]	[2/2]	
												[0/0]	[1/1]	[2/2]	
														[9/9 (100)]	

<sup>a)</sup> GPB, gram-positive bacteria; GNR, gram-negative rods

<sup>b)</sup> MIC values were determined for DQ-2556 in DQ groups and for CAZ in the CAZ group.

<sup>c)</sup> Data when patients infected by *E. faecalis* were excluded.

Statistical analysis on total MIC distribution:  $p=0.015$  by Wilcoxon test

Statistical analysis on bacterial eradication rate: not significant by  $\chi^2$  test

CAZ, ceftazidime

していた ( $p < 0.05$ , Table 16 参照)。なお, *E. faecalis* を除外した場合, この MIC 分布に差は認められなかった。

#### 6) 臨床効果

##### (1) 総合臨床効果

UTI 基準に従い判定した総合臨床効果 (Table 13) をみると, DQ-1.0 群は 11 例中著効 8 例, 有効 3 例, 無効なしで有効率 100%, DQ-2.0 群は 11 例中著効 6 例, 有効 4 例, 無効 1 例で有効率 90.9%, CAZ 群は 12 例中著効 4 例, 有効 6 例, 無効 2 例で有効率 83.3% であり, 3 群間に有意差を認めなかった。なお, DQ-2.0 群で投与開始前に軽度の腎機能障害を示した 3 例の総合臨床効果は, 全例有効以上であった。疾患病態群別には 3 薬剤群とも大多数の症例が第 4 群に該当しており, 無効例は DQ-2.0 群では第 3 群の 1 例, CAZ 群では第 4 群と第 6 群の各 1 例であった。*E. faecalis* 感染例を除外した場合の CAZ 群の総合臨床効果は, 9 例中著効 4 例, 有効 5 例で 100% の有効率であった。膿尿および細菌尿に対する効果についても 3 群間に有意差を認めなかった (Table 14)。なお, 主治医が判定した臨床効果に関しても総合臨床効果とほぼ同様であり, 3 群間に有意差はなかった (Table 15)。

##### (2) 細菌学的効果

DQ-1.0 群の原因菌 12 株に対する DQ-2556 の MIC は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下から  $100 \mu\text{g/ml}$  まで分布し, すべて消失した (消失率 100%) (Table 16)。DQ-2.0 群は, 11 株が原因菌として分離され, DQ-2556 の MIC は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下から  $12.5 \mu\text{g/ml}$  までに分布し, そのうち MIC  $3.13 \mu\text{g/ml}$  の *Enterobacter aerogenes* 1 株のみ存続し, 消失率は 90.9% (10/11) であった。CAZ 群の原因菌 15 株に対する CAZ の MIC は,  $0.1 \mu\text{g/ml}$  から  $>100 \mu\text{g/ml}$  まで分布し, MIC  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  を示した *E. faecalis* 2 株が存続し, 消失率は 86.7% (13/15) であった。これら 3 薬剤群の投与前分離菌消失率の間に有意差を認めなかった。なお, *E. faecalis* 感染例を除外した場合は, CAZ 群で分離された 9 株すべてが消失と判定された。

##### (3) 投与後出現菌

投与後出現菌に関しては, DQ-1.0 群では全例で検出されず, DQ-2.0 群では 11 例中 2 例 (18.2%) から *E. faecalis* 2 株が検出され, CAZ 群では 12 例中 3 例 (25.0%) から *Enterococcus avium*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Xanthomonas maltophilia*, 真菌各 1 株, 計 5 株が検出された。これら 3 群の投与後出現菌の出現頻度の間に有意差を認めなかった。

#### 7) 尿中薬剤濃度

DQ-1.0 群, DQ-2.0 群および CAZ 群それぞれ 9 例, 10 例および 10 例について投与期間中の早朝尿 (当日の投与がある場合は投与前の尿) の尿中薬剤濃度を測定した (Table 17)。投与開始後 1 日目の DQ-1.0 群および DQ-2.0 群の DQ-2556 平均尿中濃度は, それぞれ  $331 \mu\text{g/ml}$  および  $344 \mu\text{g/ml}$  であった。なお, DQ-1.0 群の中で  $1,420 \mu\text{g/ml}$  という高濃度を示した 1 例を除いた場合, 本群の平均尿中濃度は  $195 \mu\text{g/ml}$  であった。CAZ 群の CAZ 平均尿中濃度は  $534 \mu\text{g/ml}$  であったが,  $2,011 \mu\text{g/ml}$  の高濃度を示した 1 例を除いた場合の平均尿中濃度は  $370 \mu\text{g/ml}$  であった。投与開始後 5 日目の DQ-1.0 群, DQ-2.0 群および CAZ 群の平均尿中濃度は, それぞれ  $177 \mu\text{g/ml}$ ,  $331 \mu\text{g/ml}$  および  $295 \mu\text{g/ml}$  であり, 投与開始後 1 日目の高濃度を示した 2 例を除いた場合の濃度とほぼ同程度であった。DQ-2.0 群は DQ-1.0 群の約 2 倍の濃度を示し, また, DQ-2.0 群と CAZ 群の濃度の間に明らかな差は認められなかった。

#### 8) 安全性

試験薬剤との関連性が疑われた副作用は, DQ-2.0 群の 1 例においてのみ認められた。その症状は顔面の発赤であり, 軽度であったため継続投与され, 投与終了後徐々に消失した。

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常変動は, 各投与群ともに 2 例ずつ認められた (Table 18)。DQ-2.0 群および CAZ 群の計 4 例はすべて GOT 上昇・GPT 上昇を中心とする肝機能異常であったが, いずれも軽度の変動であった。DQ-1.0 群の内訳は好中球軽度増多 1 例および BUN 軽度上昇 1 例であった。なお, DQ-2.0 群の投与開始前腎機能障害例 3 例において薬剤投与による腎機能障害の亢進は認められなかった。

3 群の副作用, 臨床検査値異常変動ともその発現率

Table 17. Urinary concentration early in the morning

Day no.	Treatment group	No. of cases	Urinary concentration (Mean $\pm$ SD, $\mu\text{g/ml}$ )
1	DQ-1.0	9	331 $\pm$ 418
	DQ-2.0	10	344 $\pm$ 212
	ceftazidime	10	534 $\pm$ 573
5	DQ-1.0	9	177 $\pm$ 50
	DQ-2.0	10	331 $\pm$ 238
	ceftazidime	10	295 $\pm$ 202

Table 18. Worsening of laboratory test results in dose-determination study

Treatment group	Sex Age (yr)	Items (changes in values)
DQ-1.0	female 71	Neutrophil (75→82%)
	male 71	BUN (22→29→21* mg/dl)
DQ-2.0	male 71	GOT (25→49→35* IU)
		GPT (23→72→54* IU)
	male 63	GOT (21→46→51* KU)
		GPT (19→46→67* KU)
		ALP (7.5→10.9→11.0* KAU)
Ceftazidime	male 70	GOT (29→46 KU)
		GPT (30→40 KU)
	male 77	GOT (17→26→18* IU)
		GPT (13→43→19* IU)
		$\gamma$ -GTP (14→31→21* U/l)

Incidence: DQ-1.0, 2/13 (15.4%); DQ-2.0, 2/31 (15.4%);  
ceftazidime, 2/14 (14.3%)

\* follow-up results

Table 19. Clinical value as judged by doctors in charge of dose-determination study

Treatment group	No. of patients	Usefulness score (mm)					Mean $\pm$ SD	Statistical analysis <sup>a)</sup>
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0		
DQ-1.0	12	9	3				88.9 $\pm$ 11.4	
DQ-2.0	11	6	4	1			84.8 $\pm$ 14.9	NS
Ceftazidime	14	7	6	1			80.9 $\pm$ 14.5	

<sup>a)</sup> By both Student's t test on mean usefulness score and by Wilcoxon test on distribution; NS, not significant

に有意差を認めなかった。

### 9) 有用性

各群の有用性スコアの平均は、DQ-1.0群 88.9 mm, DQ-2.0群 84.8 mm, CAZ群 80.9 mmであり、有用性 60 mm以上の症例が占める比率はそれぞれ 100%, 90.9%, 92.9%であった。いずれも3群間に有意差を認めなかった (Table 19)。

### III. 考察

セフェム系注射用抗生物質の開発は、近年グラム陽性菌とグラム陰性菌に幅広い抗菌活性をもちつつ、ブドウ球菌と緑膿菌の両者にも優れた抗菌力を示すものが指向されてきている<sup>7,8)</sup>。この背景には、従来の本系統薬がブドウ球菌と緑膿菌の少なくともどちらか一方に抗菌活性が不十分であることが挙げられる。この

観点から創製されたものの1つにDQ-2556がある。本剤は分子内イオン(ペタイン構造)をもつセフェム系抗生物質であり、その抗菌活性は、広くグラム陽性菌、陰性菌におよんでいる。すなわち、臨床分離株に対するMIC<sub>90</sub>値(MIC<sub>90</sub>値)は、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)で1.56  $\mu$ g/ml (1.56  $\mu$ g/ml), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 25  $\mu$ g/ml (50  $\mu$ g/ml), *P. aeruginosa* 6.25  $\mu$ g/ml (25  $\mu$ g/ml)と報告されており、これらを含めてグラム陽性菌、陰性菌に広く強い抗菌活性を示すことが知られている<sup>9)</sup>。

本剤1.0 gを健常成人男子に単回静脈内投与した際の $\beta$ 相血中半減期は113分で、24時間尿中回収率は約85%とされ、セフェム系注射用抗生物質としては

標準的な体内動態と考えられる<sup>4)</sup>。

これらの基礎的臨床成績を踏まえて、全国規模で複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床的意義が検討された。一般臨床試験では本剤1回0.5g、1.0gまたは2.0g 1日2回投与を中心にその有効性が検討された結果、UTI基準による総合有効率は、それぞれ59.1%、73.0%、80.0%とdose responseが認められた。細菌学的効果は、*in vitro*の成績を反映して*S. aureus*は全株消失していた。*E. faecalis*は76.2%が除去され、グラム陽性菌全体で82.4%の消失率であった。グラム陰性菌に対しては*P. aeruginosa*の消失率が55.0%で、*X. maltophilia*が4株中1株のみの消失であったが、全体では82.5%に消失がみられている。これらの成績は、本剤のバランスのよい抗菌スペクトルと活性を裏付けるものといえる。MICのbreak pointは菌消失率から6.25~12.5 µg/mlにあると考えられた。安全性に関しては、自他覚的副作用の発現率は2.6%と低かったが、臨床検査値上GOT、GPTの上昇を主体とする肝機能検査値の変動が約10%に認められた。

これら一般臨床試験の集計成績を参考にしてカテーテル非留置の複雑性尿路感染症を対象に用量検討試験が計画され、本剤1回0.5gまたは1.0gの2用量および対照としてCAZ1回1.0gを設定し、3群いずれも1日2回5日間投与の臨床効果と安全性が比較された。その結果、総合有効率は本剤1日量1.0g群(100%)、2.0g群(90.9%)、CAZ2.0g群(83.3%)の順に高く、細菌学的効果(菌消失率)も同じ順に高かったが、いずれも有意差は認められなかった。なお、CAZの適応外菌種である*E. faecalis*を除外した場合のCAZ群の総合有効率および菌消失率はいずれも100%であった。安全性に関しては、本剤1.0g投与群では肝機能の異常変動をみていないのに対し、本剤2.0g群、CAZ2.0g群とも2例でいずれも軽度ながらGOT、GPT値の上昇を中心とする肝機能異常が認められた。これらの成績からDQ-2556の複雑性尿路感染症に対する標準用量は1回0.5gを1日2回とすべきと考えられた。ただし、本用量検討試験ではカテーテル留置例と前立腺術後感染症が対象に含まれていないことから、難治度の高い症例では、前述の一般臨床試験成績の結果からみても1回1.0g以上の投与が必要であろう。

用量検討試験に際して、各群とも可能な症例で、投与開始翌日(1日目)および投与終了翌日(5日目)の早朝spot尿中の薬剤濃度を測定した結果、両日の成績は近似し、本剤はCAZと同様、これら複雑性尿

路感染症患者に安定した体内動態と尿中排泄を示すことが確認された。

データの普遍性(再現性)という観点から用量検討試験の対象疾患であるUTI疾患病態群別の第3、4、6群に限ってDQ-2556の総合有効率を2つの臨床試験間で比較すると、一般臨床試験における総合有効率が78.4%である(Table 3)のに対し、用量検討試験においては95.5%であり(Table 14)、2つの臨床試験の間に差が認められたが、以下のことがらから、これらは単なる見掛け上の差と考えられた。一般臨床試験の対象症例の中には、用量検討試験では対象外となる症例、すなわち1日1回投与症例、0.5g(分2)投与症例および第6群のうち前立腺術後の症例が含まれているので、これら症例を除外して一般臨床試験の成績を集計すると、その総合有効率は85.3%(29/34)となる。また、一般臨床試験におけるこれら34例の原因菌別MIC別菌消失率から、本剤のbreak pointは、50 µg/mlと推定された。そこで、両試験間でこのbreak point以上を示す菌株を原因菌とする症例の占める割合をみると、一般臨床試験では、MICを測定しなかった4例を除く30例中9例(30.0%)、用量検討試験では22例中2例(9.1%)であり、一般臨床試験でより大きかった。すなわち、break pointを越えるMICを示す菌株を原因菌とする症例が一般臨床試験により多く含まれていたといえる。これらのことが両試験間で総合有効率に差のみられた要因と推察された。

用量検討試験におけるDQ-2556の総合有効率は、前述したように1.0g(分2)投与群および2.0g(分2)投与群がそれぞれ100%(11/11)および90.9%(10/11)であり、dose responseが認められなかったことについては、以下のことがらが考えられた。本試験における尿中薬剤濃度測定結果から推測すると、1.0g(分2)投与方法では約150 µg/ml以上、2.0g(分2)投与方法では約300 µg/ml以上の薬剤濃度が投薬期間中尿中に維持されていると考えられる(Table 17)。また、一般臨床試験結果から、本剤のbreak point以上のMICを示す菌株は、*Enterococcus*属、*P. aeruginosa*、*X. maltophilia*、*E. cloacae*などであり、これらは高い確率で存続することが予測される(Table 6)。一方、用量検討試験における原因菌をみると、本剤投与群でbreak pointを越えるMICを示した菌株は*S. epidermidis*のみであり、MICは100 µg/mlであった(Table 16)。すなわち、尿中薬剤濃度を考慮した場合、用量検討試験においては本剤1.0g投与群、2.0g投与群ともおおむね陰性化が期待さ

れる原因菌であったといえる。唯一無効と判定された 2.0 g (分2) 投与群の1例は、MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以上を示す *E. faecalis* に菌交代した例であった。一般臨床試験における無効例のほとんどが前述した MIC の高い菌種の存続した症例であったことを考慮すると、両試験間の原因菌の内容に差があり、そのことが用量相関性の有無、すなわち一般臨床試験では用量相関性がみられたのに対し、用量検討試験では認められなかったことに大きく関与したものと推察された。

以上の成績をまとめると、DQ-2556 は、複雑性尿路感染症に対し有用性の期待される薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Ejima A, Hayakawa T, Ebata T, Nagahara T, Koda H, Tagawa H, Furukawa M: Synthesis and antimicrobial activity of cephalosporins with a 1-pyridinium substituent carrying a 5-membered heterocycle at the c-3 position. *J Antibiotics* 40: 43~48, 1987
- 2) Fujimoto T, Otani T, Nakajima R, Une T, Osada Y: In vitro activity of DQ-2556, a new cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother* 30: 611~613, 1986
- 3) Fujimoto T, Watanabe M, Inoue M, Mitsuhaashi S: *In-vitro* antibacterial activity of DQ-2556 and its stability to various  $\beta$ -lactamases. *J. Antimicrob Chemother* 26: 329~341, 1990
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Mizuno A, Matsubayashi K, Okazaki O, Hashimoto S, Hakusui H, Osada Y: Phase I study of DQ-2556, a new parenteral 3-quaternary ammonium cephalosporin antibiotic. *J Clin Pharm* (in press)
- 5) Matsubayashi K, Yoshioka M, Tachizawa H: Simple method for determination of the cephalosporin DQ-2556 in biological fluids by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 515: 547~554, 1990
- 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 (1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 7) 荒川 創一, 他 (4施設): 泌尿器科領域における Cefpirome の基礎的および臨床的検討. *Chemotherapy* 39 (S-1): 271~281, 1991
- 8) 山下真寿男, 他 (14施設): 泌尿器科領域における Cefepime の基礎的および臨床的検討. *Chemotherapy* 39 (S-2): 232~241, 1991

### Clinical evaluation of DQ-2556, a new parenteral cephem antibiotic, and a dose-determination study in complicated urinary tract infections

Sadao Kamidono, Soichi Arakawa, Masuo Yamashita  
and Shinsuke Takagi

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University, Kobe, Japan

Hideo Oshima

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

Nobuo Kataoka and Ichiro Nakamura

Department of Urology, Nishiwaki Municipal Hospital

Takehiro Izumi and Yuji Yamada

Department of Urology, Kasai Municipal Hospital

Masayuki Sugimoto

Department of Urology, Kobe Ekisaikai Hospital

Minoru Hazama and Atsushi Sengoku

Department of Urology, Yodogawa Christian Hospital

Yoshiaki Kumamoto, Takaoki Hirose, Yasuhiro Yamaguchi  
and Yoshikazu Sato

Department of Urology, Sapporo Medical College

Yoshio Aso and Masaya Oshi

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Hiroshi Nito

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

Nobuo Kawamura and Hiroaki Inatsuchi

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

Keishi Okada

Department of Urology, Tokai University, Oiso Hospital

Hideaki Hoshino and Motoaki Tanaka

Department of Urology, Tanashi Hospital

Keizo Suzuki

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Yukimichi Kawada, Yoshihito Ban and Yoshito Takahashi

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Kanhin Tei

Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital

Akihisa Takeda

Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

Hiroyuki Ohmori, Hiromi Kumon, Kazuhiro Hata  
and Daisuke Yamada

Department of Urology, Okayama University, Medical School

Katsuichi Nanba

Department of Urology, Okayama City Hospital

Yoshio Nishitani and Mitsuhata Naoki

Department of Urology, Kure Kyosai Hospital

Joichi Kumazawa and Tetsuro Matsumoto

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

Noritsugu Shii, Takashi Yoshida, Mitsuru Noguchi,  
Tetsunori Nakayama, Kazuyuki Sagiyama, Kiyoshi Komatsu  
and Sanshin Hara

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

Kenji Itoh

Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

Tetsuo Omoto, Yasuhiro Koikawa, Ken Goto,  
Takeo Kurozumi and Tetsuo Omoto

Department of Urology Kyushu Kosei Nenkin Hospital

Yoshitada Ohi, Motoshi Kawahara, Daishi Yamauchi  
and Takeshi Shimada

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Shinichi Nagata and Tsuneyoshi Kayajima  
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Akira Imamura  
Division of Urology, Kushima City Hospital

Shizuo Yagi  
Division of Urology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital

Nobuya Ogawa  
Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

Koichi Deguchi  
Research Section, Tokyo Clinical Research Center

Nobumasa Kataoka  
School of Allied Medical Science, Kobe University

To evaluate the effectiveness and the safety of DQ-2556, a new parenteral cephem antibiotic, and to find its optimal dose in the treatment of complicated urinary tract infections (UTI), multicenter clinical trials were conducted. Data were summarized according to the criteria of the Japanese UTI committee (the third edition).

1) Open clinical trials

DQ-2556 was administered mainly at doses of 0.5 g, 1.0 g and 2.0 g twice a day. In the 80 evaluable patients, 32 had excellent, 24 moderate and 24 poor results; the overall efficacy rate was 70.0%. Twice-a-day medication was dose-dependently effective (moderate or excellent): efficacy rates for treatment at doses of 0.5 g b.i.d., 1.0 g b.i.d. and 2.0 g b.i.d. were 59.1% in 22 patients, 73.0% in 37 patients and 80.0% in 10 patients. DQ-2556 was effective in 77.8% of 54 non-indwelling-catheter patients and in 53.8% of 26 indwelling-catheter patients. The overall bacteriological eradication rate was 82.2% (106/129); 40 at 49 gram-positive bacteria (81.6%) and 66 of 80 gram-negative bacteria (82.5%) were eradicated. Clinical adverse reactions were observed in three in 116 patients (2.6%): a patient vomited severely with nausea three days after the commencement of treatment and another showed mild to moderate eruption. Laboratory adverse reactions were seen in 14 in 109 patients (12.8%); the main findings were abnormalities of liver function represented by elevation of GOT and/or GPT, which were observed in 10 patients.

2) Dose-determination study

Complicated UTI without indwelling catheters and also without prostatectomy, i.e., the 3rd, 4th and 6th groups were enrolled. The patients were randomly assigned to receive 5-day medication regimens with DQ-2556 at daily dosages of 0.5 g b.i.d. (DQ-1.0 group) or 1.0 g b.i.d. (DQ-2.0 group) and with ceftazidime (CAZ) at daily dosages of 1.0 g b.i.d. as the control group (CAZ group). The clinical efficacies of these three regimens were compared. Eleven patients in the DQ-1.0 group, 11 in the DQ-2.0 group and 12 in the CAZ group were evaluated. As for background characteristics of the patients, mild renal function failure was seen only in three patients in the DQ-2.0 group, and bacteria with low susceptibility to the compounds were distributed more in the DQ-1.0 and CAZ groups than in the DQ-2.0 group. Except for these characteristics, no significant differences were not found among the three groups. Overall clinical efficacy rates were 100% (11/11) in the DQ-1.0 group, 90.9% (10/11) in the DQ-2.0 group and 83.3% (10/12) in the CAZ group. Bacteriological eradication rates were 100% (12/12) in the DQ-1.0 group, 90.9% (10/11) in the DQ-2.0 group and 86.7% (13/15) in the CAZ group. As for these two rates, there were no significant differences among the three groups. On exclusion of *Enterococcus faecalis*, which is not indicated, both the overall efficacy rate and the bacteriological eradication rate were both 100% in the CAZ group. A clinical adverse reactions were seen in only one patient in the DQ-2.0 group, who

showed mild facial erythema. Abnormal laboratory findings were found in two patients in each of the three groups. As to the incidence of clinical and laboratory adverse reactions, there were no significant differences among the three groups.

The results of this open clinical trial and the dose-determination study suggest that DQ-2556 is effective against complicated UTI and that the optimal daily dosage is 0.5 g twice a day (0.5 g b. i. d.), although a dose of more than 1.0 g b. i. d. may be needed for intractable UTI such as that associated with indwelling-catheter disease.