

## 複雑性尿路感染症に対するtemafloxacinの至適臨床用量設定試験

熊澤浄一・松本哲朗

九州大学医学部泌尿器科学教室\*

守殿貞夫・荒川創一

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森弘之・公文裕巳

岡山大学医学部泌尿器科学教室

中牟田誠一

福岡市民病院泌尿器科

永山在明(細菌検査担当)

福岡大学医学部微生物学教室

小川暢也(コントローラー)

愛媛大学医学部薬理学教室

新規ニューキノロン系合成抗菌剤, temafloxacin (TMFX)の複雑性尿路感染症に対する至適臨床用量を検討する目的で, ofloxacin (OFLX)を対照薬とした比較試験を行った。

前立腺術後感染症を除くカテーテル非留置の複雑性尿路感染症を対象に, TMFXは1日300mg分2(L群)と600mg分2(H群), OFLXは1日600mg分3(C群)を5日間服薬させ, UTI薬効評価基準(第3版)に準じて臨床効果を判定した。

総投与症例152例中, 薬効評価対象例は133例(L群45例, H群47例, C群41例)であった。

総合臨床効果の有効率はL群68.9%, H群87.2%とH群の方が高い傾向が認められ, また, C群では82.9%であった。細菌学的効果における菌消失率はL群84.9%, H群87.3%であり, これら2用量群間に有意差は認められず, また, C群では89.7%であった。副作用発現率はH群5.9%, C群2.1%であり, L群では副作用は1例も認められなかった。また, 臨床検査値の異常変動はL群2.4%, H群6.5%, C群4.5%の発現率であった。これら副作用および臨床検査値異常変動については, いずれも2用量群間に有意差は認められず, また, 重篤なものは認められなかった。

有用性のアナログスケールの平均値は, L群74.1mm, H群81.0mmであり, H群の方が大きかったが, これら2用量群間に有意差は認められなかった。また, C群では80.0mmであった。

以上の如く, 総合臨床効果, 細菌学的効果および有用性のいずれにおいてもL群とH群の間に有意差は認められなかったものの, いずれもH群が優れており, また, C群と同等の数値が得られていることより, 複雑性尿路感染症に対するTMFXの至適臨床用量は1日600mg(分2)と考えられた。

**Key words** : temafloxacin, ニューキノロン, 至適臨床用量, 複雑性尿路感染症

Temafloxacin (TMFX)は米国アボット社で新規に合成された新キノロン系の経口用抗菌剤である。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、とくにグラム陽性菌および嫌気性菌に対して強い抗菌力<sup>1)</sup>を示す。また、吸収が良好で、300mg空腹時単回投与時の血清中濃度は約2.5 $\mu$ g/mlを示し、血中半減期は約7時間である。本剤は生体内でほとんど代謝を受けず、投与後48時間までの尿中回収率は約70%と高い値が得られている<sup>2)</sup>。一方、ニューキノロン剤で問題となっている中枢神経系一般薬理作用については、*in vitro*および*vivo*における検討結果より、本剤の痙攣誘発活性は非常に弱いことが確認されている<sup>3, 4)</sup>。

本剤の前期第Ⅱ相試験成績では主治医判定例が単純性尿路感染症31例、複雑性尿路感染症55例であり、その有効率はそれぞれ100%、81.8%と高い成績であった。また、UTI薬効評価基準合致例は単純性尿路感染症で16例、複雑性尿路感染症で45例であり、UTI判定の有効率はそれぞれ100%および86.7%と主治医判定と同様の成績であった。一方、投与量に関しては複雑性尿路感染症では、1日300mgおよび600mg分2投与例が多く、また、主治医判定の有効率はそれぞれ、75.0%、77.8%と良好な成績が得られた。副作用については泌尿器科における前期第Ⅱ相試験では1例も認められなかった。以上のことから、複雑性尿路感染症に対する投与量として1日300mg分2投与と1日600mg分2投与を比較する必要があると考えられた。

対照薬としては、同じニューキノロン系合成抗菌剤のうち、抗菌スペクトラムおよび体内動態、特に尿中排泄率が類似しているもので、尿路感染症の治療に汎用され、その有効性と安全性に対する評価が一定しているものとしてofloxacin (OFLX)を選んだ。OFLXの投与量は300~600mg分3投与であることから、より確実な効果をみるため1日600mg分3とした。

今回われわれは、TMFXの複雑性尿路感染症に対する至適用量を検討する目的で、OFLX 600mg/日投与(C群)を対照薬として、TMFX 300mg/日投与(L群)とTMFX 600mg/日(H群)投与の比較検討を行ったので、その成績を報告する。

## I. 試験方法

### 1. 参加施設およびコントローラー

本試験はTable 1に示す33施設により構成された研究会(治験統括医師：熊澤浄一)で実施された。コントローラーは愛媛大学医学部薬理学教室小川暢也、細菌学的検討者は福岡大学医学部微生物学教室永山在明が担当した。

本試験では研究会の中に治験統括医師、コントローラー、細菌学的検討者および6名の委員(守殿貞夫、荒川創一、大森弘之、公文裕巳、松本哲朗、中牟田誠一)からなる小委員会を設け、試験に関する諸事の協議・決定を行った。

### 2. 対象疾患および患者条件

対象は1989年7月から1989年12月までに、Table 1に示す共同研究施設にて受診または入院中の前立腺術後感染症を除くカテーテル非留置複雑性尿路感染症患者で、UTI薬効評価基準(第3版)<sup>5)</sup>の患者条件、すなわち、①年齢16歳以上の男女、②試験薬投与前の膿尿が5コ/HPF以上、③試験薬投与前の尿中生菌数が10<sup>4</sup>CFU/ml以上を満たす患者とした。なお、患者には予め試験の目的・内容・参加の意義などを説明し同意を得た上で試験を実施した。

### 3. 試験薬剤

試験薬剤は、1錠中にTMFX 150mg(力価)含有の錠剤および実薬と外観上識別不能なプラセボ錠を使用した。両薬剤群はFig. 1に示すように組み合わせで二重盲検性を確保した。また、対照薬剤はOFLX 100mg(力価)を含有の錠剤を使用した。

薬剤の割り付けは6症例を1組とし、各組毎にL群、H群、C群がそれぞれ同数になるようにコントローラーが無作為に行い、オリジナルキーコードはコントローラーが、緊急用キーコードは治験統括医師がそれぞれ厳重な管理のもとに開封まで密封・保管された。

薬剤の割り付け後、コントローラーが無作為に抽出した各試験薬剤について、摂南大学薬学部薬剤学教室にて含量試験などの適性試験を行った。

### 4. 投与方法

1日投与量はTMFX投与群は300mgおよび600mgとし、OFLX投与量は600mgとした。投与方法はTMFX投与群については1日2回朝・夕食後に、OFLX群については1日3回毎食後に投与することとした。なお、各試験薬剤は各施設の患者の受付順に薬剤番号の若い順に投与することとした。

投与期間はUTI薬効評価基準に準じて5日間とし、試験期間中は他の抗菌剤、制酸剤、ステロイド剤、消炎鎮痛剤など薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととした。

### 5. 検査および経過観察

UTI薬効評価基準に従い、自覚症状、尿沈査、細菌尿の観察を投与前(投与開始日)および投与開始後5日目に行った。

尿中生菌数については、各施設においてdip-slide法(ウリカルト<sup>®E</sup>使用)により尿を24時間培養後、総菌数

を判定し、その後、速やかに福岡大学微生物学教室に送付し、菌種の同定とMICの測定に供した。MICは日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>に従って、TMFXおよびOFLXのMICを接種菌量 $10^6$ CFU/mlで測定した。また、各施設においても菌種の同定を行い、参考とした。

#### 6. 臨床効果

##### 1) 主治医判定

自他覚症状および尿所見の改善度を指標とし、主治医の判断により投与開始後5日目に「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階あるいは「不明」と判定した。

##### 2) 委員会判定

開鍵前に「UTI薬効評価基準(第3版)」に準じ小委員会による効果の判定を行った。

#### 7. 安全性の評価

##### 1) 副作用

投与開始後、観察日毎に副作用の有無を確認し、副作用が認められた場合には、その種類、程度、発現

Treatment group	After breakfast	After lunch	After dinner
TMFX 300 (Group L)	○ ●		○ ●
TMFX 600 (Group H)	● ●		● ●
OFLX 600 (Group C)	▲ ▲	▲ ▲	▲ ▲

○ : TMFX placebo

● : TMFX 150 mg tablet

▲ : OFLX 100 mg tablet

Fig. 1. Dosage schedule.

Table 1. Departments of urology and doctors taking part in the study

Institution	Doctors
Kobe University, School of Medicine	Sadao Kamidono, Soichi Arakawa, Shinsuke Takagi
Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	Hideo Oshima
Miki City Hospital	Hiroshi Okada
Kobe National Hospital	Keiichi Umezu, Yoko Inaba
Nishiwaki City Hospital	Nobuo Kataoka
Kansai Rosai Hospital	Kuhei Hirooka
Yodogawa Christian Hospital	Minoru Hazama, Atsushi Sengoku
Hyogo Prefectural Adult Disease Center	Akio Fujii, Shigenori Miyazaki
Kasai City Hospital	Takehiro Izumi
Kobe Shakai Hoken Central Hospital	Noboru Ito, Tomoyuki Okamoto, Hiroyuki Tanaka
Okayama University, School of Medicine	Hiroyuki Omori, Hiromi Kumon, Satoshi Uno
Okayama City Hospital	Katsuchi Nanba
Okayama Red Cross Hospital	Katsuyoshi Kondo
Kasaoka City Hospital	Mikio Kishi
Tamano City Hospital	Yasuhiro Katayama
Tsuyama Central Hospital	Teruaki Akaeda
Dojinkai Konko Hospital	Noritaka Ishito
Kagawa Prefectural Central Hospital	Toshihiko Asahi
Tottori City Hospital	Shunji Hayata
Himeji St. Maria Hospital	Tosiki Yamamoto, Takafumi Akagi
Kyushu University, Faculty of Medicine	Joichi Kumazawa, Tetsuro Matsumoto, Koichi Takahashi
Fukuoka City Hospital	Seiichi Nakamuta
Miyazaki Medical School	Yukio Osada, Tetsuro Ofuji, Tatsunori Itoi, Kazutaka Uehara
Miyazaki Prefectural Hospital	Masaru Minoda, Kosuke Kimoto
Saga Medical School	Zenjiro Masaki, Koji Iguchi
Chikuho Rosai Hospital	Hiromi Kono
Sanshinkai Hara Hospital	Sanshin Hara, Akio Yamaguchi, Kazuyuki Sagiyama, Yoji Yamada
Fukuoka University, Faculty of Medicine	Kazuhiro Oshima, Ryu Ishii, Hideki Nakamura
Kyushu Kosei Nenkin Hospital	Tetsuo Omoto
Kyushu Rosai Hospital	Kenji Ito
Shinnittetsu Yahata Hospital	Hiroyuki Nagayoshi, Haruka Hirano
Saiseikai Yahata Hospital	Shinichi Sato, Misao Sakumoto
Moji Rosai Hospital	Hiroshi Kuramoto

消失の時期、薬剤との関連性、投薬継続の可否、処置、その後の経過などをできるだけ詳細に記載することとし、薬剤との関連性を「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段階で判定した。

## 2) 臨床検査値異常変動

臨床検査については原則として血液一般、肝・腎機能、尿所見などについて投与前および投与終了後に実施した。投与終了後に臨床検査値の悪化が認められた場合には、薬剤との関連性を副作用の場合と同様に5段階で判定した。

## 8. 有用性の判定

薬剤の臨床効果および安全性などを勘案し、「非常に満足」から「非常に不満」を結ぶ100mmのアナログスケール上の適当な位置に主治医の判断で「/」印を付して行った。

## 9. 症例の取り扱い

小委員会が開鍵前に全症例について検討を行い、下記の除外・脱落規定に基づき症例の採否を決定した。

- ①対象患者選択の条件に違反した症例
- ②規定通り投与されなかった症例
- ③検査実施日の規定に反する症例
- ④効果判定に必要な検査で、実施されていない項目のある症例
- ⑤抗菌剤の薬効に影響ありと認められる薬剤または処置を併用した症例
- ⑥薬効判定不能の症例
- ⑦その他、小委員会が除外・脱落と認めた症例

## 10. 開鍵

試験終了後、全てのケースカードを回収し、記録内容を確認した上で、小委員会において除外・脱落など解析不採用例の決定を行い、また採用症例についてはUTI薬効評価基準による臨床効果の判定を行った。これらの判定に対して担当医の異議がないことを確認し

た上で症例を固定し、小委員の立会いのもとコントローラーによりkey codeが開封された。

## 11. 解析方法

開鍵後の資料の解析は開鍵前に定められた項目につきコントローラーの指導のもと、田辺製薬株式会社で行ったが、検定にはデータの特性に応じて $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確率計算法、Wilcoxon順位和検定などを用い、検定の有意水準は0.05(両側検定)とした。

## II. 試験成績

### 1. 試験薬剤の適性試験

本試験に供されたTMFX錠とOFLX錠は、主薬が規格通り含有されており、製剤学的試験も規格に適合していた。また、TMFXのプラセボ錠は主薬を全く含有せず、外観上実薬と識別不能であることが確認された。

### 2. 検討症例

総症例数は152例でL群52例、H群52例、C群48例であり、有効性評価対象例は133例(L群45例、H群47例、C群41例)、除外・脱落例は19例(L群7例、H群5例、C群7例)であった(Table 2)。除外・脱落例の理由をTable 3に示した。除外・脱落例の割合はL群、H群およびC群でそれぞれ13.5%、9.6%、14.6%と低く、また、各薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。副作用評価対象例は初診後来院しなかった2例を除く150例(L群51例、H群51例、C群48例)であり、また臨床検査値に関しては132例(L群42例、H群46例、C群44例)を対象とした。有用性については、有効性評価対象症例数に有効性評価から除外されたが副作用が認められた1例を含む134例(L群45例、H群48例、C群41例)を採用した。

### 3. 対象患者の背景因子

有効性評価対象症例133例について、患者背景因子を性別、年齢別、疾患名別、UTI疾患病態群別、直前の化学療法の有無、投与前細菌尿の程度別および投与前膿尿の程度別に検討した結果、UTI疾患群別で多少

Table 2. Patients studied

Patients	Group L	Group H	Group C	Statistical test ( $\chi^2$ )
Total number of patients	52	52	48	
No. of patients excluded	5	3	7	P=0.420
No. of drop-out patients	2	2	0	
No. of patients evaluated for clinical efficacy	45	47	41	
No. of patients evaluated for clinical adverse reaction	51	51	48	P=0.626
No. of patients evaluated for laboratory adverse reaction	42	46	44	P=0.250
No. of patients evaluated for clinical value	45	48	41	P=0.513

偏る傾向( $p=0.087$ )が認められた以外は有意な偏りは認められなかった(Table 4)。

投与前の尿中分離菌に関しては各薬剤群間に有意な偏りは認められず、単独菌感染では各薬剤群とも、*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*などが多く分離された

(Table 5)。

さらに、投与前の尿中分離菌に対するTMFXおよびOFLXのMIC分布については各薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Fig. 2, 3)。

#### 4. 臨床効果

##### 1) 総合臨床効果

Table 3. Reasons for exclusion and drop-out

Reason		Group L	Group H	Group C
Exclusion	Post-prostatectomy	1	2	2
	Indwelling catheter	1		
	Bacteriuria negative	1		4
	Bacteriuria less than $10^4$ CFU/ml	2	1	
	Infection of fungi			1
Sub total		5	3	7
Drop-out	Discontinuation due to patient's desire	1		
	Discontinuation due to side effects		1	
	No visit after first consultation	1	1	
Sub total		2	2	
Total		7	5	7

Table 4. Background characteristics of patients

Item		No. of patients			Statistical test $\chi^2$ , Kruskal-Wallis
		Group L	Group H	Group C	
Sex	Male	25	27	26	P=0.745
	Female	20	20	15	
Age (years)	20~29	1			P=0.546
	30~39	1	2	2	
	40~49	4	5	3	
	50~59	7	7	6	
	60~69	9	13	13	
	70~79	15	15	17	
80 $\leq$	8	5			
Diagnosis	Pyelonephritis	4	6	7	P=0.525
	Cystitis	41	41	34	
UTI group	Group 3	3	5	3	P=0.087
	Group 4	24	35	23	
	Group 6	18	7	15	
Chemotherapy just before treatment	+	10	6	9	P=0.420
	-	35	41	32	
Bacteriuria (CFU/ml)	$10^4$	7	5	3	P=0.857
	$10^5$	5	8	8	
	$10^6$	14	11	11	
	$10^7$	19	23	19	
Pyuria	$\pm$ (5~9 WBCs/HPF)	2	5	2	P=0.654
	+ (10~29 WBCs/HPF)	7	5	12	
	++	19	17	12	
	##	17	20	15	

①小委員会判定

UTI薬効評価基準に準じて小委員会が判定した総合臨床効果はL群では45例中著効22例, 有効9例, 無効14例で, 有効率68.9%, H群では47例中著効21例, 有効20例, 無効6例で有効率87.2%とH群の有効率の方が有意に高かった(Fisherの直接確率法:  $p=0.044$ )。ただし, 患者背景因子でUTI疾患病態群が多少偏る傾向が認められたため, UTI疾患病態群別に臨床効果を検討した。すなわち, Table 7に示す如く, Mantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定を用いて層を調整して2群間を比較した結果, 有意ではないが, H群の有効率の方が高い傾向を示した( $p=0.085$ )。また, C群では41例中著効17例, 有効17例, 無効7例で, 有効率82.9%であった。また, 総合臨床効果判定の指標とした膿尿に対する効果と細菌尿に対する効果については, いずれも2用量群間に有意差は認められなかった(Table 6)。UTI疾患病態群別に臨床効果を検討すると, 単独菌感染では, L群74.1%, H群85.0%, C群92.3%, また, 複数菌感染では, それぞれ61.1%, 100%, 66.7%の有効率であり, 2用量群間に有意差は認められなかったもののいずれもH群が高い有効率を示した。(Table 7)。

②主治医判定

主治医判定は, L群では著効21例, 有効10例, やや有効6例, 無効8例で, 有効率68.9%, H群では著効24例, 有効17例, やや有効2例, 無効4例で, 有効率87.2%と小委員会判定と同様にH群の有効率の方が有意に高かったが, UTI疾患病態群による層の偏りを調整して2群間を比較したところ, 有意差は認められな

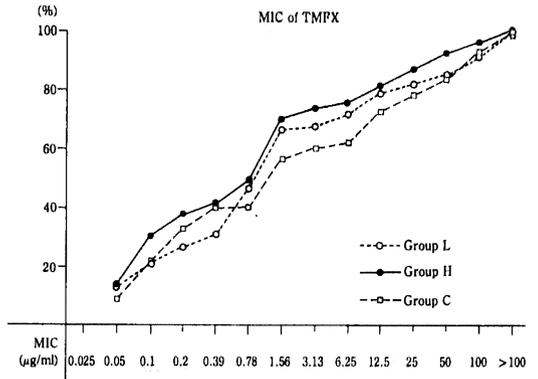


Fig. 2. Sensitivity distribution of organisms isolated from urine before treatment (TMFX).

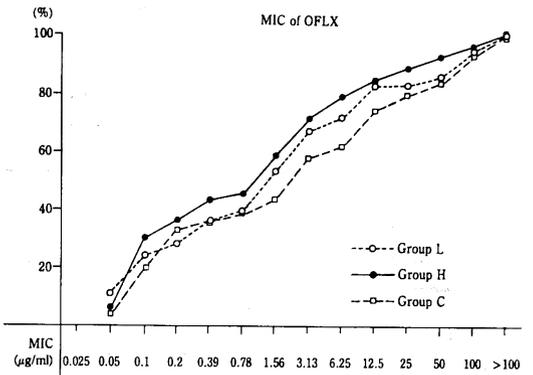


Fig. 3. Sensitivity distribution of organisms isolated from urine before treatment (OFLX).

Table 5. Organisms isolated from urine before treatment

Isolates		Group L	Group H	Group C	Statistical test ( $\chi^2$ )	
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	1	3	1	P=0.447
		<i>S. epidermidis</i>		3	2	
		<i>E. faecalis</i>	3	6	3	
		<i>E. faecium</i>	1		1	
	GNR	<i>E. coli</i>	13	16	9	
		<i>K. pneumoniae</i>	4	2	2	
		<i>K. oxytoca</i>		2	1	
		<i>C. freundii</i>		1	1	
		<i>S. marcescens</i>	1		1	
		<i>P. aeruginosa</i>	3	5	2	
Other GNRs	1	2	3			
Polymicrobial infection	2 organisms	11	6	13		
	$\geq 3$ organisms	7	1	2		
Total		45	47	41		

GPC: gram-positive cocci, GNR: gram-negative rod

Table 6. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria	
	Treatment group					
Eliminated	Group L	22	3	5	30 (66.7)	
	Group H	21	5	10	36 (76.6)	
	Group C	17	7	8	32 (78.0)	
Decreased	Group L	2			2 ( 4.3)	
	Group H	1			1 ( 2.4)	
	Group C					
Replaced	Group L	1		4	5 (11.1)	
	Group H	2	1	1	4 ( 8.5)	
	Group C	1		2	3 ( 7.3)	
Unchanged	Group L	2	3	5	10 (22.2)	
	Group H		1	4	5 (10.6)	
	Group C			5	5 (12.2)	
Effect on pyuria	Group L	25 (55.6)	6 (13.3)	14 (31.1)	Patient 45	
	Group H	25 (53.2)	7 (14.9)	15 (31.9)	Total 47	
	Group C	19 (46.3)	7 (17.1)	15 (36.6)	41	
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent	Group L	22 (48.9)	Overall efficacy Group L 31/45 (68.9) Group H 41/47 (87.2) Group C 34/41 (82.9) Effect on pyuria Effect on bacteriuria			Statistical test Wilcoxon Fisher P=0.563 P=0.044 P=0.855 P=1.000 — P=0.427
	Group H	21 (44.7)				
	Group C	17 (41.5)				
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate	Group L	9				
	Group H	20				
	Group C	17				
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor	Group L	14				
	Group H	6				
	Group C	7				

( ): %

Table 7. Overall clinical efficacy classified by type of infection

Type of infection	Treatment group	No. of patients (percent of total)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)	Statistical test (Wilcoxon Fisher)
			Excellent	Moderate	Poor		
Mono-microbial infection	Group 3	Group L	3 ( 6.7)	2		1	] P=0.430 P=1.000
		Group H	5 (10.6)	1	2	2	
		Group C	3 ( 7.3)	3			
	Group 4	Group L	24 (53.3)	13	5	6	] P=0.650 P=0.289
		Group H	35 (74.5)	19	12	4	
		Group C	23 (56.1)	10	11	2	
Sub total	Group L	27 (60.0)	15	5	7	] P=0.955 P=0.349	
	Group H	40 (85.1)	20	14	6		
	Group C	26 (63.4)	13	11	2		
Poly-microbial infection	Group 6	Group L	18 (40.0)	7	4	7	] P=0.723 P=0.133
		Group H	7 (14.9)	1	6		
		Group C	15 (36.6)	4	6	5	
Total	Group L	45 (100)	22	9	14	] P=0.753 <sup>1)</sup> P=0.085 <sup>2)</sup>	
	Group H	47 (100)	21	20	6		
	Group C	41 (100)	17	17	7		

1) Mantel-Extension, 2) Mantel-Haenszel

かった(Mantel-Haenszel:  $p=0.115$ )。C群では著効15例、有効17例、やや有効5例、無効4例で、有効率78.0%であった(Table 8)。

2) 細菌学的効果

有効性評価対象例133例より分離された186株の消

長から分離菌別に細菌学的効果を検討した。L群における菌消失率は84.9%(62/73)、H群では87.3%(48/55)で、2用量群間に有意差はなく、また、C群では89.7%(52/58)であった(Table 9)。また、各薬剤群でMICと菌消失率の関係を検討したが、一定の傾向は

Table 8. Clinical efficacy judged by doctor in charge

Treatment group	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical test (Wilcoxon) Fisher)
Group L	45	21	10	6	8	68.9	P=0.267
Group H	47	24	17	2	4	87.2	P=0.044
Group C	41	15	17	5	4	78.0	

\* no. of excellent + good/ Total

Table 9. Bacteriological response to the treatment

Isolates	Group L			Group H			Group C			
	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted*	
GPC	<i>S. aureus</i>	7	5	2	7	6	1	5	5	
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		5	5		3	3	
	<i>S. pyogenes</i>	1	1							
	<i>S. agalactiae</i>				1	1				
	<i>E. faecalis</i>	17	16 (94.1)	1	10	10 (100)		11	11 (100)	
	<i>E. faecium</i>	3	3		1	1		3	2	1
	<i>E. avium</i>	1	1							
	<i>E. durans</i>	1	1							
Sub total	31	28 (90.3)	3	24	23 (95.8)	1	22	21 (95.5)	1	
GNR	<i>E. coli</i>	17	15 (88.2)	2	17	17 (100)		11	11 (100)	
	<i>K. pneumoniae</i>	7	5	2	2	1	1	4	4	
	<i>K. oxytoca</i>				2	2		2	2	
	<i>C. freundii</i>	3	2	1	1		1	1		1
	<i>E. cloacae</i>							3	2	1
	<i>E. aerogenes</i>							1	1	
	<i>S. marcescens</i>	4	3	1	1		1	2	2	
	<i>S. liquefaciens</i>							2	2	
	<i>S. fonticola</i>				1	1				
	<i>P. mirabilis</i>	1	1					1		1
	<i>P. vulgaris</i>	1	1							
	<i>M. morgani</i>				1	1				
	<i>P. aeruginosa</i>	6	4	2	6	3	3	8	6	2
	<i>P. putida</i>	1	1							
	<i>P. fluorescens</i>	1	1							
<i>P. stutzeri</i>							1	1		
<i>X. maltophilia</i>	1	1								
Sub total	42	34 (81.0)	8	31	25 (80.6)	6	36	31 (88.9)	5	
Total	73	62 (84.9)	11	55	48 (87.3)	7	58	52 (89.7)	6	
Statistical test (Fisher)	GPC: P=0.624, GNR: P=1.000, Total: P=0.801									

\* regardless of bacterial count, GPC: gram-positive cocci, GNR: gram-negative rod

認められなかった(Table 10-1~10-3)。

3) 投与後出現細菌

投与後出現細菌についてはL群では45例中8例(17.8%)で11株, H群では47例中4例(8.5%)で5株と, その出現頻度はH群の方が低かったが, 2用量群間で有意差は認められなかった。また, C群では41例中6例(14.6%)で9株が分離された(Table 11)。

5. 安全性

1) 副作用

副作用についてはH群で頭痛, 膨疹, 食欲不振各1例の3例(5.9%), C群で頭がまーとした1例(2.1%)が認められ, L群では認められなかった。副作用の発現頻度に関しては2用量群間で有意差は認められなかった(Table 12)。

2) 臨床検査値異常変動

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常変動は, L群でγ-GTP上昇が1例(2.4%), H群でS-GPT上昇が1例, S-GOT, S-GPT, ALP, γ-GTPの上昇が1例, RBC, Hb, Htの低下が1例の計3例(6.5%), C群でWBCの低下が1例, 血小板数の増多が1例の計2例(4.5%)が認められたが, いずれも一過性で軽度の変動であった。また, これら臨床検査値の異常変動の発現頻度に関しては2用量群間で有意差は認められなかった(Table 13)。なお, 尿検査においてH群で尿沈渣赤血球の上昇が1例認められたが, 尿路感染症では尿沈渣は病状の指標であり, 安全性には問題ないと判断した。

6. 有用性

主治医による有用性判定は, アナログスケールの平

Table 10-1. Bacteriological response classified by MIC

Isolates	Treatment group	MIC (μg/ml) Inoculum size: 10 <sup>6</sup> CFU/ml														Not done	Total (%)					
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100							
GPC	<i>S. aureus</i>	Group L				2/2	0/1		1/1						0/1		1/1		1/1		5/7	
	Group H			1/1	2/2	1/1	1/1							0/1	1/1						6/7	
	Group C				2/2		1/1							1/1	1/1						5/5	
	<i>S. epidermidis</i>	Group L													1/1						1/1	
	Group H				1/1										1/1	1/1	1/1				5/5	
	Group C					1/1									1/1						3/3	
	<i>S. pyogenes</i>	Group L						1/1														1/1
	Group H																					
	Group C																					
<i>S. agalactiae</i>	Group L																				1/1	1/1
Group H																						
Group C																						
<i>E. faecalis</i>	Group L						3/3	11/11		2/2										0/1		16/17 (94.1)
Group H							1/1	7/7	2/2													10/10 (100)
Group C								2/2	7/7	1/1	1/1											11/11 (100)
<i>E. faecium</i>	Group L						1/1													2/2		3/3
Group H								1/1														1/1
Group C									1/1	1/1									0/1			2/3
<i>E. avium</i>	Group L						1/1															1/1
Group H																						
Group C																						
<i>E. durans</i>	Group L														1/1							1/1
Group H																						
Group C																						
Sub total	Group L			1/1	2/2	0/1	6/6	12/12		2/2	1/2	1/1	1/1	2/2	1/2							28/31 (90.3)
Group H				3/3	1/1	2/2	8/8	8/8	2/2	1/2	1/2	2/2	1/1	2/2	1/1							23/24 (95.8)
Group C				2/2	1/1	1/1	2/2	8/8	2/2	3/3	1/1			0/1								21/22 (95.5)

\* no. of strains eradicated / no. of strains isolated

Table 10-2. Bacteriological response classified by MIC

Isolates	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size: $10^6$ CFU/ml														Not done	Total (%)
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>	Group L	1/1	7/7	5/5									0/1	0/1		2/2	15/17 (88.2)
	Group H		7/7	5/5	1/1		1/1	2/2			1/1						17/17 (100)
	Group C		2/2	6/6	1/1	1/1											11/11 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	Group L		1/1	1/1	1/1	1/1					1/3						5/7
	Group H										0/1	1/1					1/2
	Group C			1/1	2/2			1/1									4/4
<i>K. oxytoca</i>	Group L																2/2
	Group H			2/2													2/2
	Group C			2/2													
<i>C. freundii</i>	Group L						1/1	1/1								0/1	2/3
	Group H														0/1		0/1
	Group C											0/1					0/1
<i>E. cloacae</i>	Group L																
	Group H																
	Group C			1/1							1/1		0/1				2/3
<i>E. aerogenes</i>	Group L																
	Group H																
	Group C			1/1													1/1
<i>S. marcescens</i>	Group L						2/2			1/1		0/1					3/4
	Group H												0/1				0/1
	Group C									1/1	1/1						2/2
<i>S. liquefaciens</i>	Group L																
	Group H																
	Group C													1/1	1/1		2/2
<i>S. fonticola</i>	Group L																
	Group H			1/1													
	Group C																1/1
<i>P. mirabilis</i>	Group L				1/1												
	Group H																
	Group C													0/1			0/1
<i>P. vulgaris</i>	Group L						1/1										
	Group H																
	Group C																1/1
<i>M. morgani</i>	Group L																
	Group H					1/1											
	Group C																1/1
<i>P. aeruginosa</i>	Group L							1/1	1/1					1/1	1/3		4/6
	Group H						1/1	1/1		0/1			1/1	0/2			3/6
	Group C										2/2		1/1	2/3	1/2		6/8
<i>P. fluorescens</i>	Group L													1/1			
	Group H																
	Group C																1/1

\* no. of strains eradicated / no. of strains isolated

Table 10-3. Bacteriological response classified by MIC

Isolates	Treatment group	MIC (µg/ml) Inoculum size: 10 <sup>8</sup> CFU/ml														Not done	Total (%)		
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
GNR	<i>P. putida</i>						1/1												1/1
	<i>P. sbutzeri</i>													1/1					1/1
	<i>X. maltophilia</i>					1/1													1/1
Sub total	Group L	1/1	8/8	6/6	2/2	2/2	5/5	2/2	1/1	1/1	1/3	0/1	0/1	2/3	1/4	2/2	34/42 (81.0)		
	Group H		7/7	8/8	1/1	1/1	2/2	3/3		0/1	1/1	0/1	2/2	0/2	0/2	25/31 (80.6)			
	Group C		2/2	11/11	3/3	1/1		1/1			4/4	2/2	1/2	2/4	2/4	31/36 (88.9)			
Total (Eradication rate %)	Group L	1/1 (100)	8/8 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)	2/3 (66.7)	11/11 (100)	14/14 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)	2/5 (40.0)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	4/5 (80.0)	2/6 (33.3)	2/2 (100)	62/73 (84.9)		
	Group H		7/7 (100)	9/9 (100)	4/4 (100)	2/2 (100)	4/4 (100)	11/11 (100)	2/2 (100)	0/1 (0.0)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	3/3 (100)	0/2 (0)	0/2 (0)	2/2 (100)	48/55 (87.3)		
	Group C		2/2 (100)	11/11 (100)	5/5 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)	8/8 (100)	2/2 (100)	7/7 (100)	3/3 (100)	1/2 (50.0)	2/5 (40.0)	2/4 (50.0)	3/3 (100)	52/58 (89.7)		

\* no. of strains eradicated / no. of strains isolated

Table 11. Strains appearing after treatment

Isolates		No. of strains*		
		Group L	Group H	Group C
GPC	<i>S. aureus</i>	1	3	
	<i>S. epidermidis</i>	1		3
	<i>S. haemolyticus</i>			1
	<i>E. faecalis</i>	2		1
	<i>A. viridans</i>			1
	GPR			1
Sub total		4	3	7
GNR	<i>S. marcescens</i>			1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	2	
	<i>P. pseudoalcaligenes</i>	1		
	<i>P. alcaligenes</i>	1		
	<i>X. maltophilia</i>	1		
	<i>A. calcoaceticus</i>	1		
	<i>A. odorans</i>			1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1			
Sub total		6	2	2
Yeast		1		
Total		11	5	9
Patients with strains appearing after treatment (%)		8/45 (17.8)	4/47 (8.5)	6/41 (14.6)
Statistical analysis (Fisher)		P=0.226		

\* regardless of bacterial count

均値がL群で74.1mm, H群で81.0mmとH群が大きかったが, これら2用量群間に有意差は認められず, また, C群では80.0mmであった。また, アナログスケールが60mm以上の有用率はL群で73.3%, H群で87.5%とH群が高かったが, これら2用量群間に有意差は認められなかった。また, C群の有用率は87.8%であった(Table 14)。

なお, 有用性についてもUTI疾患病態群による層の偏りを調整した場合について検討したが, 有意差は認められなかった(Mantel-Haenszel:  $P=0.237$ )。

### Ⅲ. 考 察

1978年にnorfloxacinが発表されて以来, 現在まで多くのニューキノロン剤の開発がされてきた。ニューキノロン剤はその幅広い抗菌スペクトラムと適応症により臨床で広く使用されているが, 使用量の増大に伴い, 痙攣誘発などの中枢神経症状, 光線過敏症などの皮膚症状の副作用が問題となってきており, これらの副作用の少ない薬剤の開発が望まれている<sup>7)</sup>。

TMFXは幅広い抗菌スペクトラム<sup>1)</sup>と優れた組織移行性を有しており<sup>2)</sup>, また, 中枢神経作用の極めて少ないニューキノロン剤<sup>3, 4)</sup>である。本剤の尿中排泄率は約70%と高く, その抗菌活性を考え合わせると複雑性尿路感染症に対し十分な効果を示すことが期待された。泌尿器科領域における前期第Ⅱ相試験では複雑性尿路感染症に対する有効率が81.8%と満足すべき成績が得られている。今回, その臨床用量を検討する目的で, OFLX600mg/日を対照薬としてTMFX300mg/日投与群とTMFX600mg/日投与群の比較検討を行った。

小委員会判定における総合臨床効果の有効率は, L群で68.9%, H群で87.2%とH群の方が高い傾向が認められた。また, C群の有効率が82.9%であることから, L群では複雑性尿路感染症に対して若干用量が不足していると考えられ, 効力面から考えるとTMFXの1日投与量は600mgが妥当と考えられた。なお, OFLXの複雑性尿路感染症に対する有効率は, 開発時

Table 12. Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Type of reaction	Day of appearance	Administration of test drug	Severity of reaction	Treatment	Day of disappearance	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test (Fisher)
Group L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0/42 (0.0%)	P=0.249
Group H	F	70	headache	starting	discontinued	+	none	2	possible	3/51 (5.9%)	
	M	74	wheals	starting	discontinued	++	Minophagen	1	possible		
	M	65	anorexia	1	continued	+	none	7	probable		
Group C	M	54	vertigo	3	continued	+	none	7	probable	1/48 (2.1%)	

Table 13. Laboratory adverse reactions (blood test)

Treatment group	Sex	Age	Item	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test (Fisher)
Group L	F	53	$\gamma$ -GTP (U) $\uparrow$ (27→58)	Probable	1/42 (2.4%)	P=0.618
Group H	M	61	S-GPT (U) $\uparrow$ (30→44)	Probable	3/46 (6.5%)	
	F	30	S-GOT (U) $\uparrow$ (28→156→13)	Possible		
			S-GPT (U) $\uparrow$ (48→125→36)	Possible		
			Al-Pase (U) $\uparrow$ (1170→2552)	Probable		
			$\gamma$ -GTP (U) $\uparrow$ (166→301)	Probable		
M	78	RBC ( $\times 10^4$ ) $\downarrow$ (373→317)	Probable			
		Hb (g/dl) $\downarrow$ (12.4→10.5)	Probable			
		Ht (%) $\downarrow$ (39.0→31.6)	Probable			
Group C	F	70	WBC $\downarrow$ (3700→2500)	Definite	2/44 (4.5%)	
	M	61	Platelets ( $\times 10^4$ ) $\uparrow$ (20.9→41.2)	Probable		

Table 14. Clinical value as assessed by doctor in charge

Treatment group	Total	Scale (mm)					Mean ± S.D.	Statistical test [Wilcoxon] Fisher]
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0		
Group L	45	27 (60.0)	6 (13.3)	5 (11.1)	3 (6.7)	4 (8.9)	74.1 ± 30.0	P=0.334 P=0.116
		33 (73.3)						
Group H	48	32 (66.7)	10 (20.8)	1 (2.1)	3 (6.3)	2 (4.2)	81.0 ± 23.2	
		42 (87.5)						
Group C	41	25 (61.0)	11 (26.8)	3 (7.3)	0	2 (4.9)	80.0 ± 22.0	
		36 (87.8)						

( ): %

の二重盲検試験<sup>8)</sup>では、全体で80.9%、UTI疾患病態群別における3、4および6群では87.5%と報告されており、また、最近行われたfloxacinとの二重盲検試験<sup>9)</sup>では、全体で77.7%、3、4および6群では84.3%であり、いずれも今回の成績とほぼ同等な成績であることから、今回の検討で得られたOFLXの有効率はほぼ妥当な成績であると思われる。また、主治医判定についても小委員会判定とほぼ同様の数値が得られており、TMFXの1日投与量は600mgが妥当と考えられた。

細菌学的効果に関しては、分離菌の消失率はL群の84.9%に対し、H群では87.3%と有意差は認められないもののH群が若干高かった。

一方、副作用に関しては、L群では認められず、H群では3例認められたが、いずれも重篤なものではなく、また、副作用発現頻度にも有意差は認められていない。臨床検査値異常変動に関しても、L群では1例、H群では3例認められたが、いずれも重篤なものではなく、また、発現頻度にも有意差は認められていない。以上のことから、TMFXの1日投与量を600mgとしても安全性には問題はないものと考えられた。

臨床効果および安全性をもとに主治医により判定された有用性に関しては、アナログスケールの平均値および有用率ともL群に比べ、有意差はないもののH群が高く、また、C群とほぼ同等の値であったことからTMFXの1日投与量は600mgが妥当と考えられた。

以上の如く、複雑性尿路感染症に対するTMFXの至適臨床用量は、1日600mgが適当であることが示唆された。

## 文 献

- 1) 五島瑳智子：第39回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム。Temafoxacin (TA-167)，Ⅱ.抗菌力，大分，1991
- 2) 齋藤 玲：第39回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム。Temafoxacin (TA-167)，Ⅲ.吸収・分布・代謝・排泄，大分，1991
- 3) 熊澤淨一：第39回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム。Temafoxacin (TA-167)，Ⅰ. Temafoxacinの概要，大分，1991
- 4) 堀 誠治，他：新キノロン剤，T-3262及びその構造類似体の中枢神経毒性に関する研究。Chemotherapy 36 (S-9)：116~120，1988
- 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
- 7) 清水當尚：将来の展望。ニューキノロン—あすの抗菌剤をめざして—(三橋 進編)，p.291~293，学会出版センター，東京，1991
- 8) 岸 洋一，他：複雑性尿路感染症に対するDL-8280の薬効評価—Pipemidic acidとの二重盲検比較試験—。泌尿紀要30：1307~1355，1984
- 9) 河田幸道，他：複雑性尿路感染症に対するFle-roxacinとOfloxacinの比較検討。Chemotherapy 38(S-2)：571~590，1991

## Dose-finding study on temafloxacin in complicated urinary tract infections

Joichi Kumazawa and Tetsuro Matsumoto

Department of Urology, Kyushu University, Faculty of Medicine

3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Sadao Kamidono and Soichi Arakawa

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Hiroyuki Ohmori and Hiromi Kumon

Department of Urology, Okayama University, Medical School

Seiichi Nakamuta

Department of Urology, Fukuoka City Hospital

Ariaki Nagayama

Department of Microbiology, Fukuoka University, School of Medicine

Nobuya Ogawa

Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

A dose-finding study on temafloxacin (TMFX), new fluoroquinolone, was conducted in complicated urinary tract infections without indwelling catheters and a history of prostatectomy, using ofloxacin (OFLX) as a control drug. TMFX was orally administered at doses of 150 mg b.i.d. (TMFX 300) and 300 mg b.i.d. (TMFX 600) for 5 days, while OFLX was given at a dose of 200 mg t.i.d. The clinical efficacy of the drug was evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee.

The total number of cases evaluable for clinical efficacy was 133 (TMFX 300 group: 45, TMFX 600 group: 47, OFLX 600 group: 41). There was no statistically significant difference in background characteristics between the 3 groups.

The overall clinical efficacy rates were 68.9% and 87.2% in the TMFX 300 and 600 groups, respectively, and there was no significant difference between these two groups. The efficacy rate was 82.9% in the OFLX 600 group.

Regarding bacteriological efficacy, the eradication rates were 84.9% and 87.3% in the TMFX 300 and 600 groups, respectively, and there was no significant difference between these two groups. The eradication rate in the OFLX group was 89.7%.

The incidences of adverse drug reactions (ADRs) were 5.9% and 2.1% in the TMFX 600 group and OFLX 600 group, respectively. No ADR was observed in the TMFX 300 group. The incidence of abnormal laboratory test findings was 2.4% in the TMFX 300 group, 6.5% in the TMFX 600 group and 4.5% in the OFLX 600 group. There were no significant differences in the incidences of ADRs and abnormal laboratory test findings between the TMFX 300 and 600 groups, and no severe one was observed.

The mean values on the analog scale for usefulness were 74.1 mm and 81.0 mm in the TMFX 300 and 600 groups, respectively, and there was no significant difference in these two groups.

The value for OFLX was 80.0 mm.

The overall clinical efficacy, bacteriological efficacy and usefulness of the TMFX 600 group were superior to those of the TMFX 300 group, while there was no significant difference between the 2 groups. The rates and value in the TMFX 600 group were similar to those in OFLX 600 group. Therefore, the optimal dose of TMFX was considered to be 300 mg b.i.d. in complicated UTI.