

複雑性尿路感染症に対する FK 037 の臨床用量の検討

河田 幸道¹⁾・坂 義人
岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

熊本 悦明・廣瀬 崇興
札幌医科大学医学部泌尿器科学教室

阿曾 佳郎・押 正也
東京大学医学部泌尿器科学教室

町田 豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

斎 藤 功
東京共済病院泌尿器科

河村 信夫
東海大学医学部泌尿器科学教室

名出 頼男
藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

久住 治男
金沢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

碓 井 亞
広島大学医学部泌尿器科学教室

香 川 征
徳島大学医学部泌尿器科学教室

熊 澤 淨一・松本 哲朗
九州大学医学部泌尿器科学教室

野 田 進士
久留米大学医学部泌尿器科学教室

大 井 好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

上 野 一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

砂 川 慶介
国立東京第二病院小児科

1) 執筆者

(平成6年5月10日受付・平成6年6月15日受理)

新しい注射用セフェム系抗生物質、FK 037 の複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性を3用量群間で比較し、臨床用量を検討した。対象は、カテーテル非留置の尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で、UTI薬効評価基準に合致する16歳以上、80歳未満の入院症例とした。投与量は1回0.25g(力価)(L群)、0.5g(力価)(M群)または1.0g(力価)(H群)とし、1日2回5日間点滴静注後、UTI薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。UTI薬効評価基準による評価が可能であった症例はL群が20例、M群が26例、H群が20例の計66例であり、これらの症例の背景因子はいずれの項目においても3群間に有意差を認めなかった。総合臨床効果での有効率はL群85.0%、M群88.5%、H群95.0%であり、高用量ほど高かったが、3群に有意差を認めなかった。細菌学的効果についてはL群33株中32株(97.0%)、M群43株中40株(93.0%)、H群35株中34株(97.1%)が消失し、細菌消失率に関して3群間に有意差を認めなかった。投与開始翌日にも尿検査、尿培養を行い、膿尿、細菌尿に対する効果を判定したが、膿尿に対する効果においてH群がM群に比し有意($P < 0.01$)に優れていた。副作用は全例で認められなかった。臨床検査値の異常変動はL群では28例中、好酸球増多が1例、肝機能検査値の上昇が3例の計4例(14.3%)、M群では31例中肝機能検査値の上昇が2例(6.5%)に認められたが、H群では28例全例に認められず、臨床検査値異常変動の発現率に関して、3群間に有意差を認めなかった。このように3用量群間で安全性において差を認めず、臨床効果は有意差はないものの、高用量ほど高い有効率が得られたことから、複雑性尿路感染症に対するFK 037の臨床用量は1回1.0g、1日2回が適当であると考えられた。

Key words: FK 037, 複雑性尿路感染症, 臨床用量検討試験

FK 037は藤沢薬品工業株式会社で開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。

本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特にメチシリン高度耐性ブドウ球菌に対して既存のセフェム剤より強い抗菌力を示す。また、各種 β -lactamaseに対する安定性も良好である点が特徴である¹⁻⁴⁾。本剤を点滴静注した時の血中半減期は約2.3時間と比較的長く、尿中回収率も95.0%と高い値を示している⁵⁾。

1991年7月から1992年6月の間に全国12施設で実施された前期第II相試験において、泌尿器科領域感染症に対する安全性と有効性が示唆されたので⁶⁾、今回、複雑性尿路感染症に対するFK 037の臨床用量を検討する目的で本試験を実施することとした。

I. 対象および検討方法

1. 対象疾患および対象選択基準

本剤の抗菌スペクトルが、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広くおよんでいることから、本剤は原因菌分布が多種にわたる複雑性尿路感染症において、より有用であろうと考え、尿路に基礎疾患を有する複雑

性尿路感染症を対象疾患とした。対象の選択はUTI薬効評価基準(第3版)⁷⁾に従い、本剤投薬前に5コ/HPF以上の膿尿と、 10^4 CFU/ml以上の細菌尿を有する16歳以上80歳未満の入院患者とした。また、比較的少数例の比較により臨床用量を検討するという本試験の性格上、対象症例の病像をより均一にする必要があると考え、カテーテル非留置例であることを条件とした。

対象となった症例は1992年8月から1992年11月の間に全国27か所の共同研究施設の泌尿器科に入院した症例で、本試験の実施にあたり十分な説明を行い、参加の同意が得られた症例である。なお、本試験は各施設の治験審査委員会の承認を得て行われた。

2. 投与量および投与方法

1) 投与量

前期第II相試験において、1回0.5g(力価)、1.0g(力価)および2.0g(力価)を1日2回点滴静注時の有効率は88.9%~100%といずれも高く、1回0.5g投与でプラトーに達している可能性が考えられるため、FK 037 1回0.25g投与を最低投与量群とし

て改めて設定し、今回、1回0.25g群(L群)、0.5g群(M群)、1.0g群(H群)の3用量を用いることとした。

2) 投与方法

試験デザインは厚生省班研究「病原微生物の薬剤耐性化と今後の抗生物質等のあり方に関する研究」⁹⁾を参考とし、本剤はセフェム系抗生物質であり、既存の比較的臨床経験のある系統の薬剤に属するため、その位置づけが他剤の成績から推定可能であることから、対照薬群を設定しない3用量群間比較のオープン試験とした。

ただし、症例選択の際のバイアスを避けるため、電話割付法による無作為化試験とした。コントローラー(砂川慶介)はあらかじめ各施設の目標症例数(各施設毎に3例または6例)に応じ、6例または9例を1組とし、各組毎に各群同数になるように、1回投与量が無作為に割付けた。

担当医師は患者が対象選択基準に適合することを確認し、患者の同意を得、本剤の皮内反応試験が陰性であることを確認した後に、第3者機関である登録センター(隣ベルシステム24)への電話によって登録を行った。症例登録の後、登録センターはコントローラーの作成した割付表に従って、担当医師に1回投与量を通知した。

検討には1バイアル中にFK 037 0.25g(力価)、0.5g(力価)、1.0g(力価)を含有する製剤を用い、1回1バイアルを1日朝・夕の2回、原則として100~200mlの生理食塩液に溶解し、1時間かけて点滴静注することとした。投薬期間はUTI薬効評価基準に従って5日間とした。

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E[®]使用)により分離し、各施設において24時間培養後に菌数を判定、判定後速やかに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定、MICおよびβ-lactamase活性の測定に供した。

MICは日本化学療法学会標準法¹⁰⁾に従い、FK 037, ceftazidime (CAZ)のMICを測定した。また、*Staphylococcus*属が分離された場合にはmethicillinのMICも測定した。β-Lactamase活性はnitrocefin diskを用いて測定し、陽性および偽陽性の株を産生菌、陰性の株を非産生菌と判定した。

4. 臨床効果の判定

投薬前、投薬開始1日目(投薬開始日を0日目とする、以下1日目と略)および投薬後に尿検査、尿培養を行い、UTI薬効評価基準に従い総合臨床効果、細

菌学的効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果を判定した。この場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や規定どおりに投薬が行われなかった症例、所定の時期に所定の検査が所定の方法で行われなかった症例などの不完全例については判定を行わなかった。

これらの不完全例の取り扱いの決定、また検討条件を満たした採用症例における臨床効果の判定は、治験総括医師(河田幸道)、コントローラー、細菌学的検討担当者(上野一恵)、および共同研究者の中から選ばれた6名の委員(廣瀬崇興、押正也、坂義人、荒川創一、公文裕巳、松本哲朗)からなる小委員会において投与をブラインドして行った。なお、小委員会判定結果について担当医師に異議のないことを確認した。

また、上記の臨床効果評価対象症例のうち可能な症例において、原則として投薬終了5~9日後に再発判定を実施した。また、自他覚症状は毎日観察し、各症状について改善度を検討することとした。

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

5. 安全性の検討

臨床効果の評価不採用例を含め、投薬期間の長短にかかわらず、随伴症状の検討は症状が観察されているすべての症例を、臨床検査値におよぼす影響は、投薬開始前3日以内および投薬終了後3日以内に臨床検査が実施されたすべての症例を評価対象とした。

随伴症状または臨床検査値の異常変動が認められた場合は、UTI薬効評価基準に従い薬剤との関係を「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、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」および「関係あるかもしれない」と判定された症例を副作用あるいは臨床検査値異常変動の発現症例とした。

臨床検査値のうち肝、腎機能の各々最低1項目および血液検査が実施されているか、または臨床検査値異常変動の発現症例、あるいは臨床検査が十分に実施されていなくとも副作用が発現した症例を概括安全度の評価対象として、副作用と臨床検査値異常変動の推移を総括し、担当医師の判断により「安全である」、「ほぼ安全である」、「安全性に問題がある」、「安全でない」の4段階に判定した。

6. 有用性の判定

UTI薬効評価基準による臨床効果の判定が可能な

症例で、しかも概括安全度の評価対象となった症例を有用性の評価対象としたが、副作用あるいは臨床検査値異常変動の発現症例は、臨床効果の判定が行われていなくとも有用性の評価対象に加えることとした。有用性は臨床効果と安全性を勘案して、担当医師の判断により判定した。判定には一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ 10 cm のアナログスケール (visual analogue scale) 上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

7. 解析方法

評価対象例が決定した後の資料の解析は、コントローラーの指導のもとに藤沢薬品工業株式会社で行った。背景因子では、分類データには分割表 χ^2 検定、順序データには Kruskal-Wallis 検定を、各効果判定には Tukey 型多重比較法を用い、有意水準は両側 5% とした。なお、10% 未満の場合は図表中にのみ参考として示した。

II. 成績

1. 検討症例数

薬剤の投与が行われた症例は全体で 92 例であったが、Table 1 に示したように臨床効果の評価対象とな

Table 1. Results of evaluation of FK 037 in patients with complicated urinary tract infections

No. of patients evaluated for	Treatment group ^{a)}		
	L	M	H
Clinical efficacy	20	26	20
Clinical adverse reactions	29	33	30
Laboratory adverse reactions	28	31	28
Global safety	28	31	28
Clinical value	19	25	18
Total no. of patients	29	33	30

^{a)}L: FK037 0.25 g group, M: FK037 0.5 g group, H: FK037 1.0 g group

った症例は、不完全例 26 例を除く、L 群 20 例、M 群 26 例、H 群 20 例の計 66 例であった。不完全例の内訳を Table 2 に示したが、不適格例として投薬前の尿培養で菌数が 10^4 CFU/ml 未満の症例および真菌分離例が多かった。

随伴症状は全症例を評価対象とし、また臨床検査値におよぼす影響は臨床検査未実施の 1 例と、臨床検査が投薬前 3 日以内に実施されなかった 4 例の計 5 例を除いた 87 例を評価対象とした。概括安全度の評価対象は臨床検査値の不採用例に副作用が認められなかったことから、臨床検査の評価対象と同じく 87 例であった。

有用性については、臨床効果の評価除外例において副作用または臨床検査値異常変動の発現がないことから、UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定が可能で、しかも概括安全度の評価対象であった 62 例を評価対象とした。

なお、症例登録後に発熱および水腎症が発現し、カテーテルの留置が必要となり本剤の投与を行わなかった L 群の 1 例は、いずれの評価にも含めなかった。

2. 背景因子

臨床効果評価対象例の各種患者背景因子を 3 群間で比較した成績を Table 3 に示したが、いずれの項目に関しても有意差を認めなかった。

原因菌分布も 3 群間に有意差を認めず、いずれの群においても *Enterococcus faecalis* がもっとも多く分離された。原因菌に対する β -lactamase 産生能と FK 037 の MIC は L 群から分離された 33 株全株、M 群から分離された 43 株中 41 株、H 群から分離された 35 株全株について測定されたが、それぞれ Table 3, 4 に示すように 3 群間に有意差を認めなかった。

3. 臨床効果

1) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果

Table 2. Reasons for exclusion

Reasons	Treatment group		
	L	M	H
[Ineligibility]			
bacteriuria less than 10^4 CFU/ml	4	2	5
infection due to fungi	4	3	4
unknown organism before treatment	1		
incorrect urine collection		1	1
[Withdrawal]			
clinical adverse reaction		1	
Total	9	7	10

Table 3. Background characteristics of the patients

Characteristics		Treatment group			Statistical test	
		L	M	H		
Sex	male	14	19	16	NS ($p=0.758$)	
	female	6	7	4		
Age (years)	30~39	1	2	3	NS ($P=0.537$)	
	40~59	4	7	5		
	60~78	15	17	12		
Diagnosis	pyelonephritis	6	8	5	NS ($P=0.903$)	
	cystitis	14	18	15		
Type of infection	monomicrobial infection	group 2	2	4	2	NS ($P=0.448$)
		group 3	4	2	1	
		group 4	2	6	7	
		sub-total	8	12	10	
	polymicrobial infection	group 6	12	14	10	
Grade of pyuria	±			1	NS ($P=0.635$)	
	+	4	3	3		
	++	7	8	4		
	+++	9	15	12		
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10 ⁴	4	3	4	NS ($P=0.558$)	
	10 ⁵	2	6	5		
	10 ⁶	1	6	2		
	10 ⁷	13	11	9		
Underlying disease	neurogenic bladder	3	6	6	NS ($P=0.291$)	
	benign prostatic hypertrophy	4	6	4		
	tumor or cancer	8	8	4		
	calculus	3	4			
	others	2	2	6		
Symptom	+	13	18	11	NS ($P=0.603$)	
	-	7	8	9		
β -Lactamase activity ^{a)}	+	16	26	21	NS ($P=0.412$)	
	-	17	15	14		
	not done		2			

^{a)}No. of strains

は、Table 5 に示したように L 群では著効 7 例 (35.0%)、有効 10 例 (50.0%)、著効を含めた有効率 (以下有効率) は 85.0%、M 群では著効 12 例 (46.2%)、有効 11 例 (42.3%)、有効率 88.5%、H 群では著効 11 例 (55.0%)、有効 8 例 (40.0%) 有効率 95.0% と高用量ほど高い有効率および著効率を示したが、3 群間に有意差を認めなかった。

また、UTI 疾患病態群毎に比較した場合、第 2 群、第 3 群、第 4 群は症例数が少ないため検定をするには至らなかったが、第 6 群および第 2、3、4 群の合計である単独菌感染症例においては、3 群間に有意差を認めなかった。

総合臨床効果判定の指標である、膿尿および細菌尿に対する効果を Table 6 に示したが、いずれも 3 群間に有意差を認めなかった。

本試験では投薬 1 日目にも尿検査、尿培養を行い、同様に UTI 薬効評価基準に従って総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果を判定した。

臨床効果の評価対象症例のうち、1 日目に尿検査、尿培養を行い、かつ、それまでの投薬回数が 2 回であった L 群 13 例、M 群 18 例、H 群 13 例の計 44 例が評価対象となった。その総合臨床効果を Table 7 に示したが、3 群間に有意差を認めず、また、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つ

Table 4. Sensitivity distribution of clinical isolates to FK 037

Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^6 CFU/ml)														Total	Statistical test		
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200			400	>400
L	5	4		3			3	5	1	1	1	2	2	1		5	33	NS ($P=0.354$)
M	4	6	2	1	3	5	5	1		3	3	1	1	3	3		41	
H	3		3	3		1	4	5		3	4	2	2	2	2	1	35	

Table 5. Overall clinical efficacy related to type of infection

Group		Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical test
Monomicrobial infection	group 2 (post-prostatectomy)	L	2		2		2/ 2	-
		M	4		2	2	2/ 4	
		H	2		2		2/ 2	
	group 3 (upper UTI)	L	4	2	1	1	3/ 4	-
		M	2	2			2/ 2	
		H	1	1			1/ 1	
	group 4 (lower UTI)	L	2	1	1		2/ 2	-
		M	6	4	2		6/ 6	
		H	7	6	1		7/ 7	
sub-total		L	8	3	4	1	7/ 8	NS
		M	12	6	4	2	10/12 (83.3)	
		H	10	7	3		10/10 (100)	
Poly-microbial infection	group 6 (no indwelling catheter)	L	12	4	6	2	10/12 (83.3)	NS
		M	14	6	7	1	13/14 (92.9)	
		H	10	4	5	1	9/10 (90.0)	
Total		L	20	7	10	3	17/20 (85.0)	NS
		M	26	12	11	3	23/26 (88.5)	
		H	20	11	8	1	19/20 (95.0)	

^{a)}Excellent+moderate/total no. of patients

NS: not significant

た。しかし、膿尿に対する効果において、L群では正常化を含めた改善率が38.5%、M群では5.6%、H群では61.5%と各群投与症例数は少ないものの、H群はM群より有意に優れていた ($P<0.01$:改善率および順位)。

自覚症状の改善度は3群間に差を認めなかった。

また、再発については、投薬後の細菌尿が、ウリカルトE[®]にて陰性を示した症例を対象に、終了5~13日後のウリカルトE[®]もしくは施設の検査室における菌数をもとに担当医師が再発の有無を判定した。また、さらにUTI薬効評価基準による再発判定も行った。

その結果、再発判定可能であった症例は、L群1例、M群8例、H群5例の計14例であり、L群1例は再発なし、M群8例では再発あり3例、再発疑1例、再発なし4例、H群5例では、再発あり1例、再発なし4例であった。投薬終了後の抗生剤の使用例

はM群1例、H群2例のみであり、各々cefbuparone, cefotiam-hexetil (CTM-HE), levofloxacinが使用されたが、それぞれ再発あり、再発なし、再発ありであった。なお、UTI薬効評価基準による判定可能症例(投薬後の細菌尿、膿尿ともに陰性例、判定日の規定なし)における再発判定は、L群1例、H群2例で可能でありいずれも再発なしであった。このうちH群の1例でCTM-HEが使用された。

2) 担当医師が判定した臨床効果

UTI薬効評価基準に合致した症例について担当医師が判定した臨床効果は、Table 8に示したように、3群間に有意差を認めなかった。

3) 細菌学的効果

細菌学的効果についてはTable 9に示したように、L群から分離された33株中32株(97.0%)、M群から分離された43株中40株(93.0%)、H群から分離された35株中34株(97.1%)が消失したが、3群間

Table 6. Effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
		treatment group				
Eliminated	L		7	3	7	17 (85.0%)
	M		12	6	4	22 (84.6%)
	H		11	2	5	18 (90.0%)
Decreased	L					
	M					
	H		1			1 (5.0%)
Replaced	L				2	2 (10.0%)
	M			1		1 (3.8%)
	H				1	1 (5.0%)
Unchanged	L				1	1 (5.0%)
	M			2	1	3 (11.5%)
	H					
Effect on pyuria	L		7 (35.0%)	3 (15.0%)	10 (50.0%)	patient 20 total 26 20
	M		12 (46.2%)	9 (34.6%)	5 (19.2%)	
	H		12 (60.0%)	2 (10.0%)	6 (30.0%)	
Excellent	L		7 (35.0%)	overall efficacy rate ^{a)} L 85.0% M 88.5% NS H 95.0% statistical test rank rate (≥decreased) effect on pyuria NS L<M (P<0.10) effect on bacteriuria NS		
	M		12 (46.2%)			
	H		11 (55.0%)			
Moderate	L		10 (50.0%)			
	M		11 (42.3%)			
Poor	L		3 (15.0%)			
	M		3 (11.5%)			
	H		1 (5.0%)			

^{a)}Excellent+moderate/total no. of patients

に有意差を認めなかった。

消失しなかった菌種 (とその MIC) は, L 群 *Pseudomonas aeruginosa* 1 株 (1.56 µg/ml), M 群 *E. faecalis* (400 µg/ml), *Enterococcus* sp. (未測定), *Serratia marcescens* (1.56 µg/ml) 各々1株, H 群 *Enterococcus faecium* 1 株 (12.5 µg/ml) であったが, MIC と消失率との関係にブレイクポイントは見いだせなかった (Table 10)。

4) 投薬後出現細菌

Table 11 に示したように, L 群では 20 例中 3 例 (15.0%) から 5 株が, M 群では 26 例中 5 例 (19.2%) から 7 株が, H 群では 20 例中 2 例 (10.0%) から 2 株が投薬終了後の尿中より新たに分離されたが, その出現頻度において 3 群間に有意差を認めなかった。出現菌種の内訳は, *E. faecium* が L 群と M 群で各々 3 株, 計 6 株でもっとも多かった。

4. 安全性

副作用は全例において認められなかった。本剤投与との因果関係が疑われた臨床検査値の異常変動は, Table 12 に示すとおり, L 群 4 例 (14.3%), M 群 2 例 (6.5%) に認められ, H 群では全例に認めず, その発現頻度において 3 群間に有意差を認めなかった。臨床検査値異常変動は, すべて好酸球および肝機能検査値の変動であり, いずれも投薬終了後に回復傾向を示した。

副作用と臨床検査値の異常変動を総括して担当医師が判定した概括安全度は, Table 13 に示したように, L 群で「ほぼ安全である」と判定された 3 例, M 群で「ほぼ安全である」と判定された 1 例, 「安全性に問題がある」と判定された 1 例以外は, すべて「安全である」と判定され, 3 群間に有意差を認めなかった。

5. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が判定した有

Table 7. Effects on pyuria and bacteriuria (day 1)

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
		treatment group				
Eliminated	L		1	4	6	11 (84.6%)
	M			1	11	12 (66.7%)
	H		1	6	5	12 (92.3%)
Decreased	L					
	M					
	H					
Replaced	L					
	M				1	1 (5.6%)
	H					
Unchanged	L				2	2 (15.4%)
	M				5	5 (27.8%)
	H			1		1 (7.7%)
Effect on pyuria	L		1 (7.7%)	4 (30.8%)	8 (61.5%)	patient 13 total 18
	M			1 (5.6%)	17 (94.4%)	
	H		1 (7.7%)	7 (53.8%)	5 (38.5%)	
Excellent	L		1 (7.7%)	overall efficacy rate ^{a)} L 84.6% M 66.7% H 92.3% NS		
	M					
	H		1 (7.7%)			
Moderate	L		10 (76.9%)	statistical test effect on pyuria rank rate (≥decreased) M<H M<H (P<0.01) (P<0.01)		
	M		12 (66.7%)			
	H		11 (84.6%)			
Poor	L		2 (15.4%)	effect on bacteriuria NS		
	M		6 (33.3%)			
	H		1 (7.7%)			

^{a)}Excellent+moderate/total no. of patients

用性は、Table 14 に示したように3群間に有意差を認めなかったものの、その中央値はL群90.0、M群94.0、H群97.5と臨床効果と同様に高用量ほど高いスコアを示した。またスコアが60以上の症例の頻度はL群89.5%、M群84.0%、H群100%であり、各群とも高い値を示した。

III. 考 察

1. 試験方法について

至適用量検討試験については「抗菌薬の適応のガイドライン(改訂)(案)」¹⁰⁾によると、常用量と比較的大量投与群の2群と対照薬の合計3群について比較試験をするとされている。しかし、①この方法で行ったところ、投与量と有効率が逆転する事象が次々と現れたこと、②抗菌薬は他領域の薬剤と異なり、基礎的な成績からその効果がある程度推測できること、③開発早期の段階で多数例に用量を二重盲検下に無作為に割り付けることは倫理的に問題ではないか、などの問題

点が提起されるようになり、比較試験によるデザインで必ずしも実施する必要はないのではないかと議論がなされてきた⁸⁾。

至適用量検討試験の実施、評価方法は、厚生省研究班「病原微生物の薬剤耐性化と今後の抗生物質等のあり方に関する研究」においても検討され⁸⁾、結論としては、既存の比較的臨床使用経験の豊富な系統の薬剤に属する場合はオープン試験でよいとされている。本剤も同系統と考えられるためオープン試験で1例1例を詳細に検討することで良いと考えた。しかし、症例選択の際のバイアスを避けるためには何らかの方法による無作為割り付けが必要であり、その1つとして具体的には封筒法が考えられるが、本試験ではさらにバイアスが少なく、また症例登録時点でプロトコル違反を防ぎ、不適格例を少なくできる電話割付法を採用した。

また、前記のごとく、その他の多数の臨床試験成績

Table 8. Clinical efficacy as assessed by attending physician

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical test
L	20	9	9	1	1	90.0	NS
M	26	14	8	3	1	84.6	
H	20	13	7			100	

^{a)}Excellent+good/total no. of patients

Table 9. Bacteriological response to treatment

Isolate	L		M		H		Statistical test	
	no. of strains	eradicated (%)	no. of strains	eradicated (%)	no. of strains	eradicated (%)		
GPB ^{a)}	<i>S. aureus</i>	3	3	5	5	3	3	NS
	<i>S. epidermidis</i>	1	1	2	2	1	1	
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1	2	2	1	1	
	<i>S. hominis</i>	1	1					
	<i>Staphylococcus</i> spp.	1	1	1	1			
	<i>S. agalactiae</i>	2	2	3	3			
	<i>E. faecalis</i>	6	6	7	6	8	8	
	<i>E. faecium</i>	1	1	1	1	1	1	
	<i>Enterococcus</i> spp.			1		1	1	
	GPR ^{b)}			1	1			
sub-total	16	16 (100)	23	21 (91.3)	15	14 (93.3)	NS	
GNR ^{c)}	<i>E. coli</i>	3	3	5	5	2	2	NS
	<i>C. freundii</i>					1	1	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2			1	1	
	<i>E. aerogenes</i>	1	1	1	1			
	<i>E. cloacae</i>	2	2			1	1	
	<i>Enterobacter</i> sp.			1	1			
	<i>S. marcescens</i>	4	4	6	5	4	4	
	<i>P. mirabilis</i>			1	1			
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	1	1	1	1	
	<i>M. morgani</i>	1	1	1	1	3	3	
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1	3	3	5	5	
	<i>P. aureofaciens</i>	1	1					
	<i>P. fluorescens</i>					1	1	
<i>A. baumannii</i>			1	1	1	1		
sub-total	17	16 (94.1)	20	19 (95.0)	20	20 (100)	NS	
Total	33	32 (97.0)	43	40 (93.0)	35	34 (97.1)	NS	

^{a)}GPB: Gram-positive bacteria^{b)}GPR: Gram-positive rods^{c)}GNR: Gram-negative rods

から本剤の標準薬に対する位置づけを推定することが可能であるため、対照薬は不要と考えた。

対象疾患は、当然将来の第III相比較試験の際に主軸となる感染症と予想され、従来からの普遍的疾患の1

つである複雑性尿路感染症とした。しかし、その中でカテーテルについては、臨床試験毎に7から40%のカテーテル留置例が含まれ、有効率も留置例が非留置例に比し有意に劣り、薬剤の効果よりも留置例の組み

Table 10-1. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^6 CFU/ml)															Total (eradication rate, %)				
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		>400	Not done		
<i>S. aureus</i>	L										1/1	1/1	1/1							3/3	
	M			1/1			1/1				2/2										5/5
	H							1/1			3/3										3/3
<i>S. epidermidis</i>	L				1/1																1/1
	M				2/2																2/2
	H			1/1																	1/1
<i>S. haemolyticus</i>	L							1/1													1/1
	M							1/1													2/2
	H							1/1													1/1
<i>S. hominis</i>	L							1/1													1/1
	M																				
	H																				1/1
<i>S. agalactiae</i>	L																				
	M																				
	H																				2/2
<i>E. faecalis</i>	L																				
	M																				6/6
	H																				6/7
<i>E. faecium</i>	L																				
	M																				8/8
	H																				1/1
Others ^{b)}	L																				
	M																				1/1
	H				1/1																2/3
sub-total	L				2/2			2/2													16/16 (100)
	M				1/1			3/3													21/23 (91.3)
	H				1/1			2/2													14/15 (93.3)

^{a)}Gram-positive bacteria^{b)}*Staphylococcus* spp. 2 strains, *Enterococcus* spp. 2 strains, Gram-positive rod 1 strainGPB^{c)}

Table 10-3. Relation between MICs and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^6 CFU/ml)													Not done	Total (eradication rate, %)			
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			200	400	>400
<i>M. morganii</i>	L	1/1																	1/1
	M	1/1																	1/1
	H	2/2	1/1																3/3
<i>P. aeruginosa</i>	L						0/1												1/2
	M						1/1		1/1			1/1							3/3
	H						1/1	2/2			2/2								5/5
GNR ^{e)} <i>P. aureofaciens</i>	L																		1/1
	M																		
	H																		
<i>P. fluorescens</i>	L																		
	M																		
	H						1/1												1/1
<i>A. baumannii</i>	L						1/1												1/1
	M																		
	H																		
sub-total	L	5/5	2/2	2/2	1/1	3/3	0/1	5/5	1/1	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1					16/17 (94.1)
	M	4/4	3/3	3/3	2/2	1/1	1/2	1/1	1/1	2/2	1/1	1/1	1/1	1/1					19/20 (95.0)
	H	3/3	3/3	3/3	2/2	1/1	4/4	3/3	3/3	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2					20/20 (100)
Total	L	5/5	4/4	2/2	3/3	3/3	2/3	5/5	1/1	1/1	1/1	2/2	2/2	1/1	5/5				32/33 (97.0)
	M	4/4	6/6	2/2	1/1	3/3	4/5	1/1	3/3	3/3	3/3	1/1	1/1	3/3	2/3				40/43 (93.0)
	H	3/3	3/3	3/3	3/3	1/1	4/4	5/5	2/3	2/3	4/4	2/2	2/2	2/2	2/2	1/1			34/35 (97.1)

^{e)}GNR: Gram-negative rods

Table 11. Strains^{a)} appearing after treatment

Isolate		No. of strains			Statistical test
		L	M	H	
GPB ^{b)}	<i>E. faecalis</i>			1	
	<i>E. faecium</i>	3	3		
	sub-total	3	3	1	
GNR ^{c)}	<i>P. aeruginosa</i>		1		
	<i>P. putida</i>			1	
	<i>X. maltophilia</i>		1		
	sub-total		2	1	
YLO ^{d)}		2	2		
Total		5	7	2	
No. of patients in whom strains appeared/total no. of patients		3/20 (15.0)	5/26 (19.2)	2/20 (10.0)	

^{a)}Regardless of bacterial count^{b)}GPB: Gram-positive bacteria^{c)}GNR: Gram-negative rods^{d)}YLO: Yeast-like organism

Table 12. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (yr)	Sex	Items and changes of abnormal values	Incidence (%)	Statistical test
L	78	M	Eo (% 5→12.1→7.2*)	4/28 (14.3)	L vs H (p<0.10)
	66	F	GOT (41→63→28*)		
	43	M	GOT (16→49→29*), GPT (16→95→85*)		
	63	M	Al-P (153→236→200*), LAP (53→72→74*), γ -GTP (54→113→51*)		
M	73	M	GOT (42→101→124→35*), GPT (28→64→87→36*)	2/31 (6.5)	
	56	F	GPT (17→87→32*), Al-P (292→627→286*), LAP (60→160→51*), γ -GTP (17→91→13*)		
H				0/28	

*Follow-up results

Table 13. Global safety

Treatment group	No. of patients	Safe (%)	Probably safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Statistical test
L	28	25 (89.3)	3			NS
M	31	29 (93.5)	1	1		
H	28	28 (100)				

Table 14. Clinical value

Treatment group	Score					Total	Median	Statistical test
	100-80	79-60	59-40	39-20	19-0			
L	13 (68.4)	4 (89.5)	1 (94.7)	1 (100)		19	90.0	NS
M	18 (72.0)	3 (84.0)	4 (100)			25	94.0	
H	16 (88.9)	2 (100)				18	97.5	

(Cumulative percentage %)

入れられる頻度の違いが全体の有効率に影響をおよぼすと考えられる¹¹⁾。また1例1例を詳細に検討する少数例での用量比較では、カテーテルの留置、非留置で層別しても本来の用量比較が困難である。さらに、班研究報告のごとく症例をクリーンにするべきであることから、難治性であるカテーテル留置例を除くこととした。なお、現在検討中ではあるが、UTIの国際的な薬効評価基準(案)¹²⁾でも、カテーテル留置例を対象とはするものの、発熱等の自覚症状を伴う症例に限定し、カテーテルの交換時期を規定するなどの制約をつけている。

年齢についてはUTI薬効評価基準により16歳以上としたが、さらに、高齢になるに従い重症化、難治化の問題が生じることから¹³⁾、臨床評価を安全にまた客観的に遂行するため、80歳未満とした。

本剤の用法・用量の設定根拠については、前期第II相試験において、1回0.5g(力価)、1.0g(力価)および2.0g(力価)を1日2回点滴静注時の有効率は、88.9%から100%といずれも高く、1回0.5g投与でプラトーに達している可能性が考えられた。これらの有効率は、カテーテル非留置例に限定した成績ではあるが、同系統のセフェム系抗生物質のカテーテル非留置例での有効率と比較しても同等以上の成績と思われた¹⁴⁻²⁰⁾。副作用は評価の対象となった40例のうち、1回0.5g投与の13例中1例(2.5%)に発疹が認められている。臨床検査値異常変動は同じく0.5g投与例にGPTの軽度上昇が1例(2.5%)認められたが、各用量とも症例数が少ないものの、3用量群間に特に差は認められないと判断した⁹⁾。したがって、前期第II相試験では投与症例はないが、さらに低用量の1回0.25g(力価)投与も、第I相試験成績をもとに、最高尿中濃度が60分点滴静注で1,000 μg/ml程度の高い値であると推測され、複雑性尿路感染症の主要起炎菌に対するFK 037の抗菌力の成績から、十分な臨床効果が期待されるため、FK 037 1回0.25g投与を最低投与量群として設定し、1回0.25g群(L

群)、0.5g群(M群)、1.0g群(H群)の3用量を用いることとした。

2. 分離菌に対するMICについて

本剤3用量群間に各検討症例からの分離菌に対するMICの分布については、3用量群間に有意な不均衡はなかった。またβ-lactamase産生能の有無についても同様であった。菌種毎のMICはまず本剤の特徴である*Staphylococcus aureus*に対してはメチシリンのMICが>400 μg/ml 8株と50 μg/ml 1株の計9株のメチシリン耐性*S. aureus* (MRSA)を認めたが、本剤のMICは11株中10株が25 μg/ml以下と本剤の抗菌力における特徴を反映する成績であった。*E. faecalis*に対しては21株中19株が≥100 μg/mlでほとんど抗菌力を示さなかった。その他のグラム陽性菌はすべて12.5 μg/ml以下であった。グラム陰性菌では*P. aeruginosa*、*P. aureofaciens*を除きすべて12.5 μg/ml以下であった。*P. aeruginosa*は10株中5株が25 μg/ml以上であったが、その他はすべて3.13 μg/ml以下であった。

3. 臨床効果と至適用量について

今回の検討で得られた総合臨床効果は、L群で有効率が85.0%、M群で88.5%、H群で95.0%、さらに著効率においてもL群35.0%、M群46.2%、H群55.0%と3群間に有意差はないものの高用量群ほど高い率を示した。さらに、用量依存性の検討法であるJonckheereの傾向性検定を用いたところ、より高用量を用いるほど、より高い臨床効果に得られる傾向(P<0.10)のあることが示された。これらの成績とこれにさき立って実施した前期第II相試験の成績⁶⁾を比較すると、今回のM群、H群と前期第II相試験での0.5g×2/日投与、1.0g×2/日投与はすべて高い有効率を示し、再現性があると考えられた。また、前期第II相試験において検討された投与量は有効率においてプラトーに達していると推定したが、今回H群で95.0%と非常に高い有効率を示したことから1.0g×2/日投与でほぼ有効率の上限に達していることが確認できたと考えられた。

複雑性尿路感染症における標準薬は、本剤と同系統の既存薬の中では、腸球菌以外の主要分離菌に対する適応をもっていること、腸球菌以外の緑膿菌を含めた菌種に対して良好な抗菌力を示すこと、尿中移行が良好であること、一般に汎用されており、臨床的有用性が確立していることが必要で、これらの条件を満たすものとしてCAZが適切と考えられる。一方、本剤の抗菌力、尿中移行等も、このCAZとほぼ同等と考えられることから、第III相比較試験を実施する際の対照

薬としてCAZを選定することが妥当と考えられる。また、CAZの用量も、通常量と考えられる1.0g×2/日が適切と考えられる。したがって、以下に本試験の成績と過去のCAZの成績を比較し、本剤の臨床用量を考察した。

最近実施された用量検討試験、第III相比較試験は、cefpirome (CPR), cefepime (CFPM), cefclidin (CFCL) などがあり¹⁴⁻¹⁹⁾、すべて対照薬はCAZ、用法・用量は1.0g×2/日投与であり、さらにCAZを被験薬として実施した比較試験の成績²⁰⁾も含め、各試験におけるCAZの総合臨床効果を調査した。ただし、今回の本剤の至適用量検討試験は、対象を均質化するためカテーテル留置例を除いた患者層に限定しているため、他剤の臨床試験におけるCAZの総合臨床効果も、同様にUTI薬効評価基準における疾患病態群の1群、6群を除いて別途算出し、本剤の成績と比較検討した。

CAZの有効率は、CPRの用量検討試験での69.2%からCFCLの比較試験での90.5%まで20%以上の幅があった。そこで患者背景因子等で本試験の対象との共通点を見出したところ、本試験と同様に対象患者の年齢を80歳未満に限定した試験がCFCLの比較試験のみで、その成績と今回の成績とを比較することが妥当と考えた。CFCLの比較試験におけるCAZの有効率90.5% (著効率23.2%) に対して、本剤の3用量は、著効率ではすべての群で上回ったものの有効率はH群のみで上回った。したがって、CAZ 1.0g×2/日投与と同等以上の成績を得る本剤の用量は、CAZと同じ1.0g×2/日であると考えられた。

なお、今回エンドポイントを明確化する目的で、1日目の膿尿、細菌尿、自覚症状改善度、並びに再発判定を追加検討したところ、膿尿改善度において5日目では3群間に有意差を認めなかったが、1日目ではH群がM群に比して有意に優り、少なくともM群とH群の関係からは上記の用量設定の妥当性をさらに裏付ける成績であった。しかし、それ以外の項目では差を見出すことはできなかった。

また、用量に関係なく、採用症例全例において1日目と5日目の総合臨床効果を比較したところ、1日目よりも5日目の有効率が高かった。

4. 安全性について

自他覚的副作用は安全性評価対象例全例で観察されなかった。また、臨床検査値異常変動もL群4例、M群2例、H群なしと、低用量群のほうが高用量群に比べ発現頻度が高かったが、むしろ、偶発的な現象と考えるのが妥当と思われた。用量に関係なく全体と

してみると臨床検査値異常変動の発現率は、87例中6例(6.9%)であり、CAZの第III相比較試験における発現率(8.1%~12.5%)^{18,17,19,20)}と比べ低い値を示し、本剤は安全性において問題ないと考えられた。

これらのことから、本剤の臨床用量は1回1.0g、1日2回投与が妥当と推定され、安全性についても問題なく、複雑性尿路感染症を対象とした第III相比較試験に移行して問題ないと判断した。

謝 辞

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

本研究に参加された研究施設および担当医師(敬称略)

札幌医科大学医学部泌尿器科: 横尾彰文, 市立室蘭総合病院泌尿器科: 丸田 浩, 西中一幸, 安達秀樹, 同愛記念病院泌尿器科: 河村 毅, 社会保険埼玉中央病院泌尿器科: 石井泰憲, 武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤博, 東京慈恵会医科大学泌尿器科: 清田 浩, 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科: 小野寺昭一, 平塚市民病院泌尿器科: 鈴木恵三, 金沢大学泌尿器科: 横山 修, 藤田保健衛生大学泌尿器科: 柳岡正範, 岐阜大学泌尿器科: 伊藤康久, 大垣市民病院泌尿器科: 磯貝和俊, 藤本佳則, 上野一哉, 神戸大学泌尿器科: 宮崎茂典, 西脇市立西脇市民病院泌尿器科: 片岡頌雄, 山崎 浩, 兵庫県立加古川病院泌尿器科: 大島秀夫, 岡山大学泌尿器科: 渡辺豊彦, 津山中央病院泌尿器科: 赤枝輝明, 玉野市立玉野市民病院泌尿器科: 片山泰弘, 中国労災病院泌尿器科: 樹知果夫, 高松赤十字病院泌尿器科: 湯浅 誠, 九州厚生年金病院泌尿器科: 尾本徹男, 八木廣朗, 九州労災病院泌尿器科: 伊東健治, 横溝 晃, 広島赤十字・原爆病院泌尿器科: 平田 弘, 宮崎徳義, 佐久本操, 久留米大学泌尿器科: 植田省吾, 鹿児島大学泌尿器科: 江田晋一, 北川敏博, 後藤俊弘, 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設: 渡辺邦友, 加藤直樹

文 献

- 1) Mine Y, et al.: *In vitro* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71~87, 1993
- 2) Ohki H, Kawabata K, Okuda S, Kamimura T, Sakane K: FK 037, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *J Antibiot* 46: 359~361, 1993
- 3) Mine Y, et al.: Excellent activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993
- 4) Mine Y, et al.: *In vivo* antibacterial activity of

- FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Takiguchi Y, Obara M, Terakawa M: Pharmacokinetics and safety of FK 037 in healthy volunteers. Program and Abstracts No.883, 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1993
 - 6) Kawada Y, Kumamoto Y, Saito I, Kawamura N, Kamidono S, Ohmori H, Kumazawa J: An early phase II study on FK 037 in urinary tract infections. *Chemotherapy* 42: 1036~1047, 1994
 - 7) 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
 - 8) 紺野昌俊: 用量設定臨床試験の実施・評価方法についての調査研究。化学療法の領域 8: 1703~1713, 1992
 - 9) 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
 - 10) 厚生省薬務局審査一課: 抗菌薬の適応のガイドライン (改訂) (案)。1987.9.25, 事務連絡
 - 11) 松本哲朗, 熊澤浄一: 尿路感染症における薬効評価の再検討~特にカテーテル留置症例について~。化学療法の領域 6: 2137~2144, 1990
 - 12) Neu H, Ohkoshi M: Summary of discussion for complicated UTI. In: Ohkoshi M, Kawada Y (eds.): Clinical evaluation of drug efficacy in UTI. Proceedings of the First International Symposium, 27-28 October 1989, Tokyo, Japan. International Congress Series 938. Excerpta Medica, Amsterdam, New York, Oxford 1990, pp 146
 - 13) 上田 泰, 松本文夫, 平林哲郎: 年齢の推移からみたわが国感染症患者の変遷。日本医事新報 No.3215 (昭 60.12.7日): 22~26
 - 14) 名出頼男, 他 (29施設): 複雑性尿路感染症に対する HR 810 (cefpime) の至適用量検索試験。 *Chemotherapy* 39: 158~173, 1991
 - 15) 名出頼男, 他 (18施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefpime (CPR) と ceftazidime (CAZ) の比較検討。 *泌尿紀要* 37: 447~464, 1991
 - 16) 熊澤浄一, 他 (7施設および関連施設): 複雑性尿路感染症における cefepime の臨床用量検討試験。 *西日泌尿* 54: 285~298, 1992
 - 17) 熊澤浄一, 他 (18施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefepime と ceftazidime の比較試験。 *西日泌尿* 54: 970~985, 1992
 - 18) 熊澤浄一, 他 (8施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefclidine の臨床評価—ceftazidime を対照とした用量比較試験—。 *西日泌尿* 54: 528~549, 1992
 - 19) 熊澤浄一, 他 (20施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefclidine と ceftazidime の比較試験。 *西日泌尿* 54: 1435~1460, 1992
 - 20) 河村信夫, 他 (51施設): 複雑性尿路感染症に対する ceftazidime と cefoperazone の比較検討。 *感染症誌* 58: 862~893, 1984

Dose finding study on FK 037 in complicated urinary tract infections**Yukimichi Kawada and Yoshihito Ban**

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

Yoshiaki Kumamoto and Takaoki Hirose

Department of Urology, School of Medicine, Sapporo Medical University

Yoshio Aso and Masaya Oshi

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Toyohei Machida

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

Isao Saito

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Nobuo Kawamura

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

Yorio Naide

Department of Urology, Fujita Health University, School of Medicine

Haruo Hisazumi

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

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

Tsuguru Usui

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

Susumu Kagawa

Department of Urology, School of Medicine, University of Tokushima

Joichi Kumazawa and Tetsuro Matsumoto

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Shinshi Noda

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

Keisuke Sunakawa

Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

To find the optimal dose of FK 037, a novel parenteral cephem antibiotic, in the treatment of complicated urinary tract infections, we performed a prospective randomized trial. The subjects consisted of inpatients, aged 16 to 79 years, with complicated urinary tract infections underlying urinary tract disease, and no-indwelling catheter. FK 037 was intravenously infused at doses of 0.25 g (L group), 0.5 g (M group) or 1.0 g (H group) twice daily for 5 days. The overall clinical efficacy was evaluated on the basis of the criteria proposed by the Japanese UTI Committee. The overall clinical efficacy was 85.0% of 20 patients in the L group, 88.5% of 26 patients in the M group and 95.0% of 20 patients in the H group. The differences were not statistically significant. The bacteriological eradication rate was 97.0% of 33 strains in the L group, 93.0% of 43 strains in the M group and 97.1% of 35 strains in the H group, with no statistically significant differences. The effect on pyuria on day 1 in the H group was significantly better than that in the M group ($p < 0.01$). Clinical adverse reactions were not observed. Laboratory adverse reactions were experienced in 4 of 28 patients (eosinophilia: 1, abnormal liver function values: 3) in the L group, 2 of 31 patients (abnormal liver function values: 2) in the M group and none of 28 patients in the H group, showing no statistically significant differences. Thus, there was no safety problem and we observed dose related clinical efficacy, although there were no statistically significant differences. We concluded that the optimal dose of FK 037 is 1.0 g twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections.