

複雑性尿路感染症に対する NM441 の臨床用量の検討

熊澤 浄一¹⁾・松本 哲朗¹⁾・熊本 悦明²⁾・広瀬 崇興²⁾・河田 幸道³⁾・坂 義人³⁾
守殿 貞夫⁴⁾・荒川 創一⁴⁾・大森 弘之⁵⁾・公文 裕巳⁵⁾・永山 在明⁶⁾・田中 豊⁷⁾

¹⁾九州大学医学部泌尿器科*, ²⁾札幌医科大学泌尿器科, ³⁾岐阜大学医学部泌尿器科,
⁴⁾神戸大学医学部泌尿器科, ⁵⁾岡山大学医学部泌尿器科, ⁶⁾福岡大学医学部微生物学,
⁷⁾岡山大学教養部 (現:環境理工学部)

新規キノロン系合成抗菌薬 NM441 の複雑性尿路感染症に対する臨床至適用量を検討する目的で、ofloxacin(OFLX) を比較参考のための対照薬剤とした比較試験を実施した。

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症のうち、20 歳以上 80 歳未満のカテーテル非留置症例を対象とした。ただし、前立腺術後 1 ヶ月未満の症例は除き、性別、入院・外来の別は問わないこととした。NM441 は 1 回 100mg (L 群) または 200mg (H 群) を 1 日 2 回、OFLX は 1 回 200mg を 1 日 3 回 (C 群)、いずれも 7 日間連続経口投与した。

総投与症例 119 例中、不適格 17 例、中止 4 例、脱落・追跡不能 1 例、処置違反・不遵守 4 例を除いた L 群 32 例、H 群 30 例、C 群 31 例について、UTI 薬効評価基準に準じた臨床効果判定を行った。

総合臨床効果における有効率は、L 群 75.0%、H 群 73.3%、C 群 90.3% であり、L 群対 H 群ならびに 3 群間に有意差を認めなかった。背景因子の偏りを補正した後の有効率は、それぞれ 74.0%、80.0%、87.0% であった。細菌学的効果における菌消失率は、グラム陽性菌に対してはそれぞれ 71.4%、77.3%、70.0%、グラム陰性菌に対しては 87.5%、90.5%、100%、全株合計では 81.6%、83.7%、92.1% であり、L 群対 H 群ならびに 3 群間に有意差を認めなかった。

副作用は H 群に消化器症状 2 例 (5.3%)、C 群にアレルギー症状 2 例および消化器症状 2 例 (10.3%) が認められたが、いずれも軽度または中等度で特に処置なく消失した。臨床検査値異常変動発現率は、それぞれ 8.1%、14.7%、6.1% であった。

いずれの成績においても L 群と H 群間に有意差を認めなかったが、背景因子の偏り補正後の有効率ならびに細菌学的効果において、H 群が L 群を上回る成績を示した。以上より、複雑性尿路感染症に対する NM441 の臨床至適用量は、1 回 200mg 1 日 2 回投与が適当であると結論した。

Key words: NM441, NM394, ofloxacin, 臨床用量, 複雑性尿路感染症

NM441 は日本新薬株式会社において新規に合成された、プロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤は経口投与後上部消化管より吸収された後速やかに代謝され、抗菌活性体 NM394 として体内に分布する¹⁾。

NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌などによる実験的感染症に対して強い抗菌力を示す^{2,3)}。NM441 の吸収は良好であり、200mg 単回投与時の NM394 血漿中濃度は、投与後 0.7 時間で最高濃度 1.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、その後、半減期 8.9 時間で消失する⁴⁾。また、尿中濃度の持続時間は長く、投与後 48 時間までに NM394 として約 40% が排泄される⁴⁾。

臨床的検討については、1991 年 11 月から全国規模の研究회가組織され、各種細菌感染症を対象に、1 日 200~400mg 分 2 投与を中心とした前期臨床第 II 相試験が実施された。複雑性尿路感染症における「UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁵⁾」(「UTI 基準」) に従った総合臨床効果での有効率は 76.2% (84 例中 64 例) であり、200mg および 400mg 分 2 投与ではそれぞ

れ 75.7% (37 例中 28 例)、81.1% (37 例中 30 例) であった。副作用発現率は全体で 4.6% (262 例中 12 例) であり、特記すべきものはなかった。この結果、NM441 は尿路感染症に対しては、1 日 200~400mg 分 2 投与で十分効果が期待できると推定された。

今回我々は、NM441 の泌尿器科領域における有効性、安全性、臨床至適用量を客観的に検討する目的で、複雑性尿路感染症に対する NM441 200mg/日投与 (L 群)、400mg/日投与 (H 群)、ofloxacin (OFLX) 600mg/日投与 (C 群) の群間比較法による臨床用量検討試験を実施することとした。

I. 試験方法

1. 対象疾患および患者条件

「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する尿路感染症のうち、20 歳以上 80 歳未満のカテーテル非留置症例を対象とした。ただし、前立腺術後 1 ヶ月未満の症例は除き、性別、入院・外来の別は問わないこととした。

本試験は1992年12月から1993年6月の間に、Table 1に示す全国23ヵ所の共同研究施設において、各施設における治験審査委員会の承認を受けた後に実施した。試験実施にあたっては、担当医師は患者に対しGCP第18条に定められた事項を十分説明し、自由意志による試験参加への同意を得た。

2. 試験薬剤

被験薬剤として、1錠中にNM394として100mg含有するNM441 100mg錠および実薬と識別不能なプラセボ錠（日本新薬㈱および明治製薬㈱提供）を用いた。比較参考のための対照薬剤としては、同系統の類似薬中汎用され、十分な有効性、安全性の評価がなされているOFLX（第一製薬㈱提供）を選び、その100mg錠を用いた。

コントローラーは、あらかじめ6症例分を1組とし、各組とも各投与群が2症例ずつとなるように無作為に割付けた。キーコードはコントローラーが開封時まで密封保管した。NM441の臨床至適用量を客観的に検討する目的で、2用量投与群（L群、H群）間については識別

不能性を確保した。薬剤収容箱外観およびNM441の実薬とプラセボの識別不能性の確認は、コントローラーが行い、コントローラーが割付後無作為にぬきとった各試験薬剤については、星薬科大学製剤学教室において適性試験を行った。

3. 投与方法

NM441の2用量投与群（L群、H群）およびC群の各薬剤は、Fig. 1の組み合わせで1日3回の3連包を1日分とした。試験薬剤は、患者の受付順に組番の若い順から、1回1包を1日3回、朝、昼、夕に7日間連続経口投与した。投与期間中は、他の抗菌性薬剤、副腎皮質ステロイド剤、制酸剤、シメチジンおよびそれに類する製剤、鉄剤、 γ -グロブリン製剤およびコロニー刺激因子製剤との併用は行わないこととした。

4. 検査項目・時期

「UTI基準」に準じ、自覚症状、尿沈渣、細菌尿の観察を投与前（投与開始日）および投与7日後に実施した。

尿中細菌については、各施設においてdip-slide法（ウリカルト®E使用）により分離し、24時間培養後菌数が

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

Institution	Doctor
Sapporo Medical Univ., School of Medicine	Yoshiaki Kumamoto, Takaoki Hirose, Yoshikazu Sato
Ohji General Hosp.	Kenji Hayashi
Asahikawa Red Cross Hosp.	Tsugio Umehara
Gifu Univ. School of Medicine	Yukimichi Kawada, Yoshihito Ban, Yasuhisa Ito, Hiromi Uno
Ogaki Municipal Hosp.	Kazutoshi Isogai, Yoshinori Fujimoto
Hikone Municipal Hosp.	Ryoichi Shimazu, Seishi Matsuda, Yukihiko Nagatani
Kobe Univ. School of Medicine	Sadao Kamidono, Souichi Arakawa, Shigenori Miyazaki
Kobe Central Hosp.	Noboru Ito, Yukihito Hasunuma, Hideo Soga
Kobe Ekisaikai Hosp.	Masayuki Sugimoto
Nishiwaki Municipal Nishiwaki Hosp.	Nobuo Kataoka
Kansai Rosai Hosp.	Kuhei Hirooka, Atsushi Takenaka
Kasai Municipal Hosp.	Takehiro Izumi, Jiro Ishikawa
Okayama Univ., Medical School	Hiroyuki Ohmori, Hiromi Kumon, Kazuhiro Hata
Kure Kyosai Hosp.	Naoki Mitsuhashi, Yoshio Nishitani, Hideaki Hashimoto
Hiroshima Municipal Hosp.	Taiichiro Jousen, Satoshi Uno
Okayama Municipal Hosp.	Katsuichi Nanba
Tamano Municipal Hosp.	Yasuhiro Katayama, Yoshitaka Yamashita
Tsuyama Central Hosp.	Teruaki Akaeda
Kyushu Univ., Faculty of Medicine	Joichi Kumazawa, Tetsuro Matsumoto, Shuta Kubo
Hiroshima Red Cross Hosp. & Atomic-bomb Survivors Hosp.	Hiroshi Hirata, Noriyoshi Miyazaki
Sanshinkai Hara Hosp.	Akito Yamaguchi, Kiyoshi Komatsu, Yoichiro Ueno, Yasuhiro Yamashita
Kyushu Rosai Hosp.	Kenji Ito, Hideya Noma
Kitakyushu Municipal Wakamatsu Hosp.	Takuya Amano, Motonobu Nakamura

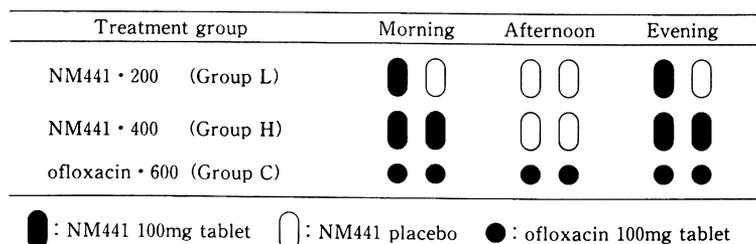


Fig. 1. Dosage schedule

測定された後、速やかに集中細菌検査機関(株三菱化学ビーシーエル)に送付され、菌の分離、同定ならびにMIC測定に供された。MIC測定は、日本化学療法学会標準法⁶⁾に従って、NM394とOFLXのMICを測定した。細菌学的検討者は集中細菌検査を統括した。

5. 随伴症状および臨床検査

投与期間中随伴症状が発現した場合、その症状、発現日、程度、処置、消失日その後の経過等について詳細に調査し、試験薬剤との因果関係を「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段階で評価した。

臨床検査は、原則として投与前後に血液一般、肝・腎機能、尿所見などについて実施し、日本化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁷⁾に従い、異常変動をチェックした。試験薬剤との因果関係は、随伴症状と同様5段階で評価した。

6. 効果判定

1) 臨床効果

担当医師は、投与終了後に自覚症状、検査所見の推移をもとに、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で主治医判定を行った。

また、判定委員会は、キーコード開封前に「UTI基準」に準じた総合臨床効果、細菌学的効果などの判定を行った。

2) 安全性

試験薬剤との因果関係が否定できない(因果関係「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」)随伴症状および臨床検査値変動は、それぞれ副作用および臨床検査値異常変動として別集計した。担当医師はそれらの種類、程度、経過などを勘案し、概括安全度を「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」の4段階で判定した。

3) 有用性

担当医師は、臨床効果および概括安全度を勘案して、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と表示したアナログスケール(長さ100mm)上に印をつけて、有用性判定を行った。

7. 症例の取扱いおよびキーコード開封

本試験における判定委員会を、治験総括医師(熊澤淨一)、コントローラー(田中豊)、細菌学的検討者(永山在明)および5名の委員(広瀬崇興、坂義人、荒川創一、公文裕巳、松本哲朗)により構成した。

判定委員会は、試験終了後、症例の採否、疾患の分類、臨床効果、安全性および有用性の判定などについて検討し、問題点については担当医師と協議した。また、不完全症例に関して「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」⁸⁾に準拠して、解析に際しての取扱いを決定し、採用症例については「UTI基準」に準じて臨床効果の判定を行った。

以上の検討の後、全データを固定し、判定委員会立ち会いのもとコントローラーがキーコードを開封した。

8. 解析方法

キーコード開封後のデータの解析は、コントローラーの指導のもと、あらかじめ決められた項目について明治製菓(株)にて実施した。解析は試験デザイン上最も重要な二重盲検の部分である2用量間の比較を主とし、対照薬剤を含めた3群間比較を従とした。H群とL群の比較にはWilcoxonの順位和検定、 χ^2 検定あるいはFisherの直接確率計算法を用い、C群を含めた3群間の比較には、背景因子についてはKruskal-Wallis検定または χ^2 検定などの一様性の検定、効果については順位および比率に関するTukey-Kramer型の多重比較法を用いた。検定の有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

1. 試験薬剤の適合性

試験薬剤に対する含量試験の結果、対表示量含量はL群使用NM441 100mg錠で99.9%、H群使用NM441 100mg錠で102.1%、OFLX 100mg錠で99.8%であった。その他の品質試験結果も含め、試験薬剤は試験用薬剤として適合するものであった。

また、試験実施期間中のL群およびH群の識別不能性ならびに試験薬剤の安定性は、コントローラーから保証された。

2. 検討症例

総投与症例として119例が回収され、不完全症例の取扱いと各評価項目の採否について検討した結果、採用症例数は臨床効果93例(L群32例、H群30例、C群31例)、副作用116例(L群39例、H群38例、C群39例)、臨床検査値異常変動104例(L群37例、H群34例、C群33例)、概括安全度103例(L群35例、H群34例、C群34例)、有用性91例(L群29例、H群30例、C群32例)であった(Table 2)。各評価項目の採否例数について、3群間に偏りは認められなかった。

臨床効果不採用理由をTable 3に示したが、3群間に不採用内訳の偏りは認められなかった。

3. 背景因子

臨床効果採用症例の患者背景因子をTable 4に、投与前分離菌に対するNM394およびOFLXの感受性分布をFig. 2に示す。種々の背景因子について3群間に有意差は認められなかったが、単独菌または複数菌による感染形態、投与前分離菌の種類(グラム陽性菌分離の有無、*Escherichia coli*分離の有無、*Enterococcus* sp.分離の有無)、OFLXに対する分離菌の感受性分布について、3群間に有意確率15%前後の不均衡が認められた。

4. 臨床効果

1) 総合臨床効果

「UTI基準」に準じた判定が可能であった93例の総合臨床効果についてTable 5に示す。L群32例中、「著効」

Table 2. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group			Statistical test ¹⁾	
	L	H	C	L : H	3 groups
Clinical efficacy	32	30	31	P=1.000	P=1.000
Adverse reaction	39	38	39	P=1.000	P=0.772
Abnormal change in laboratory findings	37	34	33	P=0.734	P=0.740
Global safety	35	34	34	P=1.000	P=1.000
Clinical value	29	30	32	P=0.615	P=0.524
Total no. of patients	41	39	39		

¹⁾ Fisher's exact test

Table 3. Reasons for rejection in clinical efficacy

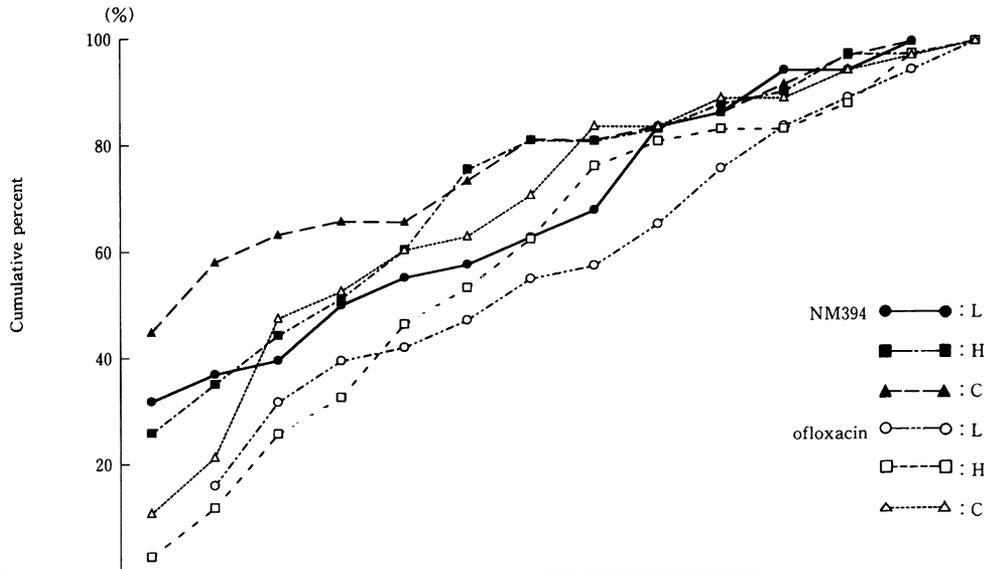
Reasons	Treatment group			Statistical test ¹⁾	
	L	H	C	L : H	3 groups
Disqualification	7	6	4	P=0.718	P=0.616
less than 1 month after prostatectomy			(1)		
bacteriuria negative	(4)	(3)	(2)		
bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/ml	(2)	(1)	(1)		
infection of fungi		(1)			
no pyuria examination before treatment		(1)			
no bacteriuria examination before treatment	(1)				
Withdrawal	0	2	2		
insufficient medication because of adverse reactions		(1)	(2)		
insufficient medication because of accidental occurrence		(1)			
Dropping-out (failure of follow-up)	1	0	0		
not visited after first consultation	(1)				
Treatment violation or noncompliance	1	1	2		
no urine examination after treatment			(2)		
undue delayed urine examination after treatment	(1)	(1)			
Total	9	9	8		

¹⁾ Fisher's exact test, except for () data

Table 4. Background characteristics of patients

Items		Treatment group			Statistical test		Items		Treatment group			Statistical test	
		L	H	C	L : H	3 groups			L	H	C	L : H	3 groups
Sex	Male	21	20	19	P=1.000 ¹⁾	P=0.927 ¹⁾	Pyuria	±	1	0	1	P=0.305 ³⁾	P=0.294 ⁴⁾
	Female	11	10	12				+	12	5	3		
Age (yr)	30 ~ 39	1	0	1	P=0.430 ³⁾	P=0.358 ⁴⁾	+	6	13	12	P=0.438 ³⁾	P=0.186 ⁴⁾	
	40 ~ 49	0	4	3			#	13	12	15			
	50 ~ 59	5	4	0			10 ⁴	3	8	1			
	60 ~ 69	12	11	10			10 ⁵	5	3	5			
	70 ~ 79	13	10	16			10 ⁶	6	3	3			
80 ~	1	1	1	10 ⁷	18	16	22						
In/Out patients	out	29	26	26	P=0.577 ²⁾	P=0.572 ²⁾	Type of infection	Monomicrobial	27	20	26	P=0.109 ³⁾	P=0.163 ⁴⁾
	in	3	3	5			Polymicrobial	5	10	5			
Diagnosis of infections	pyelonephritis	3	5	3	P=0.467 ¹⁾	P=0.665 ¹⁾	Gram-positive cocci isolated	-	20	12	21	P=0.126 ¹⁾	P=0.070 ¹⁾
	cystitis	29	25	28			+	12	18	10			
UTI group	G-3	3	1	3	P=0.203 ²⁾	P=0.369 ²⁾	<i>Escherichia coli</i> isolated	-	22	23	17	P=0.575 ¹⁾	P=0.198 ¹⁾
	G-4	24	19	23			+	10	7	14			
	G-6	5	10	5			<i>Enterococcus</i> spp. isolated	-	29	19	25		
Chemotherapy just before treatment	-	30	28	29	P=1.000 ¹⁾	P=1.000 ¹⁾	+	3	11	6	P=0.015 ¹⁾	P=0.037 ¹⁾	
	+	2	2	2									

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ χ^2 test, ³⁾ U test, ⁴⁾ H test



MICs of Treatment group	MIC (μg/ml)															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	>100	Total	L: H ¹⁾	3 group ²⁾
NM394	L	12	2	1	4	2	1	2	2	6	1	3				38	P=0.723	P=0.255
	H	11	4	4	3	4	6	3		1	2	1	3		1	43		
	C	17	5	2	1		3	3		1	1	2	2	1		38		
ofloxacin	L		6	6	3	1	2	3	1	3	4	3	2	2	2	38	P=0.690	P=0.134
	H	1	4	6	3	6	3	4	6	2	1		2	4	1	43		
	C	4	4	10	2	3	1	3	5		2		2	1	1	38		

¹⁾ U test, ²⁾ H test

Fig. 2. Sensitivity distribution for clinical isolates (10^6 CFU/ml)

16例 (50.0%), 「有効」8例 (25.0%), 「著効」を含めた有効率 (以下有効率) 75.0%, H群30例中, 「著効」13例 (43.3%), 「有効」9例 (30.0%), 有効率73.3%, C群31例中, 「著効」20例 (64.5%), 「有効」8例 (25.8%), 有効率90.3%であり, L群対H群ならびに3群間に有意差は認められなかった。膿尿効果および細菌尿効果についてもL群対H群ならびに3群間に有意差は認められなかった。

疾患病態群別の有効率は, 単独菌感染群 (第3群および4群) に対しては, L, HおよびC群でそれぞれ77.8%, 85.0%および96.2%, 複数菌感染群 (第6群) に対しては, それぞれ60.0%, 50.0%および60.0%であり, 3群間に有意差は認められなかった (Table 6)。

次に, 「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」⁸⁾ に準拠して背景因子の偏りの統計的調整を試みた。すなわち, 有意確率15%前後の不均衡が認められた上記の5つの背景因子に, 有意確率25%程度ではあるが臨床効果に同程度に強い影響を及ぼす可能性のあるNM394に対する分離菌の感受性分布を加えた6つの因子を取りあげ, ロジスティック回帰分析 (前進型の変数選択) を行った。その結果, OFLXに対する感受性分布, 感染形態, *E. coli* 分離の有無の3つの因子を含むモデルが採択さ

れ, これら3つの背景因子で補正する必要性が示唆された。補正後の有効率はL群74.0%, H群80.0%, C群87.0%となり, 有意ではないがL群<H群<C群の順序関係が認められた。

2) 主治医臨床効果

臨床効果採用例93例についての主治医判定による臨床効果をTable 7に示したが, 有効率はL群78.1% (32例中25例), H群76.7% (30例中23例) およびC群90.3% (31例中28例) であり, 3群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果

臨床効果採用例93例から分離された119株に対する細菌学的効果をTable 8に示す。グラム陽性菌に対する消失率は, L, HおよびC群でそれぞれ14株中10株 (71.4%), 22株中17株 (77.3%) および10株中7株 (70.0%), グラム陰性菌に対する消失率は, それぞれ24株中21株 (87.5%), 21株中19株 (90.5%) および28株中28株 (100%), 全株合計ではそれぞれ38株中31株 (81.6%), 43株中36株 (83.7%) および38株中35株 (92.1%) であり, L群対H群ならびに3群間に有意差は認められなかった。

分離菌に対するMICと細菌学的効果との関係につい

Table 5. Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria (%)	
	Treatment group						
Eliminated	L		16	1	3	20 (62.5)	
	H		13	3	4	20 (66.7)	
	C		20	2	2	24 (77.4)	
Decreased	L		1			1 (3.1)	
	H						
	C						
Replaced	L		2	1	2	5 (15.6)	
	H		2		2	4 (13.3)	
	C		3	1		4 (12.9)	
Unchanged	L		2		4	6 (18.8)	
	H		2	1	3	6 (20.0)	
	C		2		1	3 (9.7)	
Efficacy on pyuria (%)	L		21 (65.6)	2 (6.3)	9 (28.1)	Patient 32 total 30 31	
	H		17 (56.7)	4 (13.3)	9 (30.0)		
	C		25 (80.7)	3 (9.7)	3 (9.7)		
Excellent	L		16 (50.0)	L : H Clinical efficacy (efficacy rate, %) L : 24/32 (75.0) H : 22/30 (73.3) P=0.676 ¹⁾ C : 28/31 (90.3)			3 groups L H L : C H : C $\chi^2=0.171^{2)}$ $\chi^2=1.652^{2)}$ $\chi^2=2.804^{2)}$
	H		13 (43.3)				
	C		20 (64.5)				
Moderate	L		8 (25.0)	Efficacy on pyuria P=0.585 ¹⁾ bacteriuria P=1.000 ³⁾			$\chi^2=0.261^{2)}$ $\chi^2=1.444^{2)}$ $\chi^2=2.855^{2)}$ $\chi^2=0.033^{4)}$ $\chi^2=1.823^{4)}$ $\chi^2=1.307^{4)}$
	H		9 (30.0)				
	C		8 (25.8)				
Poor	L		8 (25.0)				
	H		8 (26.7)				
	C		3 (9.7)				

¹⁾ U test, ²⁾ Tukey-Kramer multiple comparison regarding rank³⁾ Fisher's exact test, ⁴⁾ Tukey-Kramer multiple comparison regarding rate

Table 6. Overall clinical efficacy classified by the type of infection

UTI group		Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy* rate (%)	Statistical test	
				excellent	moderate	poor		L : H	3 groups
Monomicrobial infection	G-3 (upper UTI)	L	3	1	1	1	66.7	P=0.637 ¹⁾	L : H $\chi^2=0.875$ L : C $\chi^2=1.750$ H : C (-)
		H	1	1		100			
		C	3	3		100			
	G-4 (lower UTI)	L	24	13	6	5	79.2	P=0.670 ¹⁾	L : H $\chi^2=0.211$ L : C $\chi^2=1.465$ H : C $\chi^2=2.540$
		H	19	8	8	3	84.2		
		C	23	16	6	1	95.7		
sub-total		L	27	14	7	6	77.8	P=0.916 ¹⁾	L : H $\chi^2=0.028$ L : C $\chi^2=2.675$ H : C $\chi^2=2.807$
		H	20	9	8	3	85.0		
		C	26	19	6	1	96.2		
Polymicrobial infection	G-6 (no catheter indwelt)	L	5	2	1	2	60.0	P=0.893 ¹⁾	L : H $\chi^2=0.040$ L : C $\chi^2=0.086$ H : C $\chi^2=0.019$
		H	10	4	1	5	50.0		
		C	5	1	2	2	60.0		
Total		L	32	16	8	8	75.0	P=0.676 ¹⁾	L : H $\chi^2=0.171$ L : C $\chi^2=1.652$ H : C $\chi^2=2.804$
		H	30	13	9	8	73.3		
		C	31	20	8	3	90.3		

¹⁾ U test, ²⁾ Tukey-Kramer multiple comparison regarding rank, * excellent + moderate/no. of patients

Table 7. Clinical efficacy assessed by doctor's in charge

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy* rate (%)	Statistical test	
		excellent	good	fair	poor		L : H	3 groups
L	32	17	8	3	4	78.1	P=0.641 ¹⁾	L : H $\chi^2=0.197$ L : C $\chi^2=1.587$ H : C $\chi^2=2.821$
H	30	14	9	2	5	76.7		
C	31	21	7	3		90.3		

¹⁾ U test, ²⁾ Tukey-Kramer multiple comparison regarding rank, * excellent + good/no. of patients

Table 8. Bacteriological response

Isolates	L			H			C			Statistical test	
	No. of strains	eradicated (%)	persisted	No. of strains	eradicated (%)	persisted	No. of strains	eradicated (%)	persisted	L : H	3 groups
GPC	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	1	4	1	1	0	4	3	1	
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>				2	2	0				
	CNS	3	3	0	4	3	1				
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	3	0	2	2	0				
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2	0	11	7	4	6	4	2	
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1	0							
	<i>Enterococcus avium</i>				1	1	0				
<i>Corynebacterium</i> sp.				1	1	0					
sub-total	14	10 (71.4)	4	22	17 (77.3)	5	10	7 (70.0)	3	P=0.712 ¹⁾	L:H $\chi^2=0.151$ L:C $\chi^2=0.006$ H:C $\chi^2=0.183$ } ²⁾
GNR	<i>Escherichia coli</i>	10	10	0	7	7	0	14	14	0	
	<i>Citrobacter freundii</i>				1	1	0				
	<i>Klebsiella oxytoca</i>				1	1	0	2	2	0	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	3	1	2	2	0	1	1	0	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	0	1	1	0	2	2	0	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	1	1	0	2	2	0	
	<i>Serratia marcescens</i>	2	2	0				3	3	0	
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	0	2	2	0	1	1	0	
	<i>Morganella morganii</i>	1	1	0	1	1	0	1	1	0	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	2	4	2	2				
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1	1	0				1	1	0	
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>				1	1	0				
	NF-GNR	1	1	0				1	1	0	
sub-total	24	21 (87.5)	3	21	19 (90.5)	2	28	28 (100)	0	P=1.000 ¹⁾	L:H $\chi^2=0.102$ L:C $\chi^2=3.429$ H:C $\chi^2=2.211$ } ²⁾
Total	38	31 (81.6)	7	43	36 (83.7)	7	38	35 (92.1)	3	P=1.000 ¹⁾	L:H $\chi^2=0.064$ L:C $\chi^2=1.888$ H:C $\chi^2=1.383$ } ²⁾

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

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ Tukey-Kramer multiple comparison regarding rateCNS: coagulase-negative *Staphylococcus*, NF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods

て Table 9 に示したが、特に一定の傾向は認められなかった。

4) 投与後出現菌

投与後出現菌は、Table 10 のとおり L 群 32 例中 8 例 (25.0%) に 11 株、H 群 30 例中 8 例 (26.7%) に 8 株、C 群 31 例中 7 例 (22.6%) に 13 株認められ、出現頻度について 3 群間に有意差は認められなかった。

5 安全性

副作用は、L 群 39 例中 0 例、H 群 38 例中 2 例 (5.3%) および C 群 39 例中 4 例 (10.3%) に認められたが、出現頻度について 3 群間に有意差は認められなかった。副作用の内訳は、H 群は 2 例とも消化器症状 (中止 1 例)、C 群は 2 例がアレルギー症状、2 例が消化器症状 (中止 2 例) であり、いずれも程度は軽度または中等度で特に処置なく消失した (Table 11)。

臨床検査値異常変動は、好酸球・単球の増多、肝・腎機能検査値異常が L 群 37 例中 3 例 (8.1%)、H 群 34 例中 5 例 (14.7%) および C 群 33 例中 2 例 (6.1%) に認められたが、出現頻度について 3 群間に有意差は認められなかった (Table 12)。追跡調査が可能であった症例に

おいて、異常変動は投与終了後速やかに投与前値まで回復していることが確認された。

概括安全度採用例 103 例中の「安全である」と判定された症例数の割合は、L 群 91.4% (35 例中 32 例)、H 群 79.4% (34 例中 27 例) および C 群 82.4% (34 例中 28 例) で、3 群間に有意差は認められなかった。

6. 有用性

臨床効果および概括安全度を勘案して担当医師が判定した有用性は、Fig. 3 に示すとおりで 3 群間に有意差を認めなかった。アナログスケール上の長さの平均は、L 群 29 例で 78.6mm、H 群 30 例で 75.5mm および C 群 32 例で 86.4mm であった。

III. 考 察

本試験における総合臨床効果の有効率は、L 群で 75.0%、H 群で 73.3%、C 群で 90.3% と、有意差は認めないものの C 群が最も高く、NM441 投与群内ではわずかな差で L 群、H 群の順となった。しかし、偏りの認められた背景因子の影響を補正した解析を実施した結果、有効率は H 群、L 群の順となり、補正前の L、H 両群の有効率が逆転していたのは、各種背景因子の不均衡によ

Table 9. Relation between MICs and bacteriological response

Isolates	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (inoculum size: 10^6 CFU/ml)														Total (eradication rate, %)		
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
GPC	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	L H C			1/1	1/1	1/1		0/1		0/2	1/2				0/1		1/5 1/1 3/4
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	L H C				2/2												2/2
	CNS	L H C			2/2	2/2		1/1			1/1	0/1						3/3 3/4
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	L H C				2/2	1/1 1/1	1/1										3/3 2/2
	<i>Enterococcus faecalis</i>	L H C						1/1 4/4	2/2 1/1	3/3			0/1	1/3 0/1	1/1 0/1	0/1		2/2 7/11 4/6
	<i>Enterococcus faecium</i>	L H C										1/1						1/1
	<i>Enterococcus avium</i>	L H C					1/1											1/1
	<i>Corynebacterium sp.</i>	L H C							1/1									1/1
sub-total	L H C			3/3	4/4 2/2 1/1	1/1 2/2 1/1	1/1 6/6	3/3 1/2 3/3	0/2 2/3	2/3	0/1 1/1	1/1 0/1	1/3 0/1	1/2 0/1	0/1		10/14 (71.4) 17/22 (77.3) 7/10 (70.0)	
GNR	<i>Escherichia coli</i>	L H C	7/7 4/4 4/4	3/3 4/4	1/1 4/4				1/1 1/1			1/1					10/10 7/7 14/14	
	<i>Citrobacter freundii</i>	L H C	1/1														1/1	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	L H C	1/1		2/2												1/1 2/2	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	L H C	3/3 2/2				0/1		1/1								3/4 2/2 1/1	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	L H C	1/1		1/1		1/1					1/1					1/1 1/1 2/2	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	L H C	1/1		2/2						1/1						1/1 1/1 2/2	
	<i>Serratia marcescens</i>	L H C		1/1					1/1					1/1			2/2 3/3	
	<i>Proteus mirabilis</i>	L H C	1/1 1/1		1/1 1/1												1/1 2/2 1/1	
	<i>Morganella morganii</i>	L H C	1/1	1/1			1/1										1/1 1/1 1/1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	L H C		1/1			1/1				0/1 0/1	0/1	0/1				0/2 2/4	
	<i>Pseudomonas spp.</i>	L H C									1/1						1/1 1/1	
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	L H C				1/1											1/1	
	NF-GNR	L H C								1/1			1/1					1/1 1/1
	sub-total	L H C	12/12 11/11 4/4	2/2 4/4 4/4	1/1 1/1 10/10	4/4 1/1 1/1	0/1 2/2 2/2	1/1 1/1 1/1	2/2 1/1 2/2	0/2 2/2 2/3	2/3 0/1 2/2	1/1 0/1 1/1	1/2 0/1	1/1		1/1	21/24 (87.5) 19/21 (90.5) 28/28 (100)	
Total	L H C	12/12 11/11 4/4	2/2 4/4 4/4	1/1 4/4 10/10	4/4 3/3 4/4	1/2 3/3 2/2	1/1 3/3 1/1	2/2 6/6 2/3	0/2 3/3 5/5	4/6 0/1	1/1 0/2 2/2	2/3 0/1	1/3 1/2	1/2 0/1	0/1 1/1	31/38 (81.6) 36/43 (83.7) 35/38 (92.1)		

GPC: gram-positive cocci

GNR: gram-negative rods

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

NF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods

Table 10. Strains appearing after treatment

Isolates		No. of strains (%)			Statistical test	
		L	H	C	L : H	3 group
GPC	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1		P=0.830 ¹⁾	L : H P=0.830 ¹⁾ L : C P=0.748 ¹⁾ H : C P=0.576 ¹⁾
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	3	1		
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1				
	CNS	2	1	3		
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4	1	1		
	<i>Enterococcus faecium</i>		1			
sub-total		11	7	5		
GNR	<i>Serratia marcescens</i>			1	(-) ¹⁾	(-) ¹⁾
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1		
	<i>Flavobacterium</i> sp.			1		
	<i>Alcaligenes</i> sp.			1		
	NF-GNR			1		
sub-total		0	0	5		
YLO		0	1	3		
Total		11	8	13		
No. of patients in whom strains appeared /No. of patients (%)		8/32 (25.0)	8/30 (26.7)	7/31 (22.6)	P=1.000 ¹⁾	L : H $\chi^2=0.022$ L : C $\chi^2=0.051$ H : C $\chi^2=0.137$ ²⁾

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ Tukey-Kramer multiple comparison regarding rate

GPC : gram-positive cocci, GNR : gram-negative rods, YLO : yeast-like organism

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*, NF-GNR : glucose-nonfermenting gram-negative rods

Table 11. Adverse reactions

Treatment group	Age (yr)	Sex	Items	Day of appearance	Administration of drug	Severity	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test	
									L : H	3 groups
H	41	F	epigastric discomfort	day 1	continued	mild	probable	2/38 (5.3)	P=0.240 ¹⁾	L:H $\chi^2=2.111$ L:C $\chi^2=4.457$ H:C $\chi^2=0.679$ ²⁾
	71	F	stomachic discomfort anorexia	day 0 day 0	withdrawn	moderate moderate	possible possible			
C	78	F	nausea diarrhea	day 1 day 1	withdrawn	moderate moderate	probable probable	4/39 (10.3)		
	70	M	systemic itching	day 7	terminated	mild	probable			
	61	F	precordial itching	day 1	continued	mild	probable			
	74	F	nausea anorexia	day 0 day 0	withdrawn	moderate moderate	definite definite			

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ Turkey-Kramer multiple comparison regarding rate

Table 12. Abnormal changes in laboratory findings

Treatment group	Age (yr)	Sex	Items (before → after → follow)	Relation to the drug	Incidence (%)	Statistical test	
						L : H	3 group
L	58	M	S-GOT ↑ (IU/l) (23 → 72) S-GPT ↑ (IU/l) (23 → 95)	possible	3/37 (8.1)	P=0.467 ¹⁾	L:H $\chi^2=0.763$ L:C $\chi^2=0.112$ H:C $\chi^2=1.380$ ²⁾
	34	M	S-GPT ↑ (IU/l) (35 → 82 → 23) γ -GTP ↑ (IU/l) (78 → 159 → 89)	possible			
	63	F	BUN ↑ (mg/dl) (16.5 → 26.4)	possible			
H	70	F	eosinophile ↑ (%) (9.0 → 11.8 → 8.2)	possible	5/34 (14.7)		
	65	M	eosinophile ↑ (%) (7 → 16 → 2)	probable			
	64	M	monocyte ↑ (%) (8 → 14 → 8) ALP ↑ (U) (5.8 → 12.6 → 2.8) γ -GTP ↑ (IU) (221 → 521 → 210)	possible			
	54	M	S-GOT ↑ (IU/l) (28 → 38 → 21) S-GPT ↑ (IU/l) (32 → 42 → 25)	probable			
C	63	M	S-creatinine ↑ (mg/dl) (1.0 → 1.3 → 0.8)	possible	2/33 (6.1)		
	76	M	eosinophile ↑ (%) (4 → 18)	possible			
C	71	M	S-GOT ↑ (IU/l) (57 → 183 → 26) S-GPT ↑ (IU/l) (87 → 231 → 38)	possible			

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ Tukey-Kramer multiple comparison regarding rate

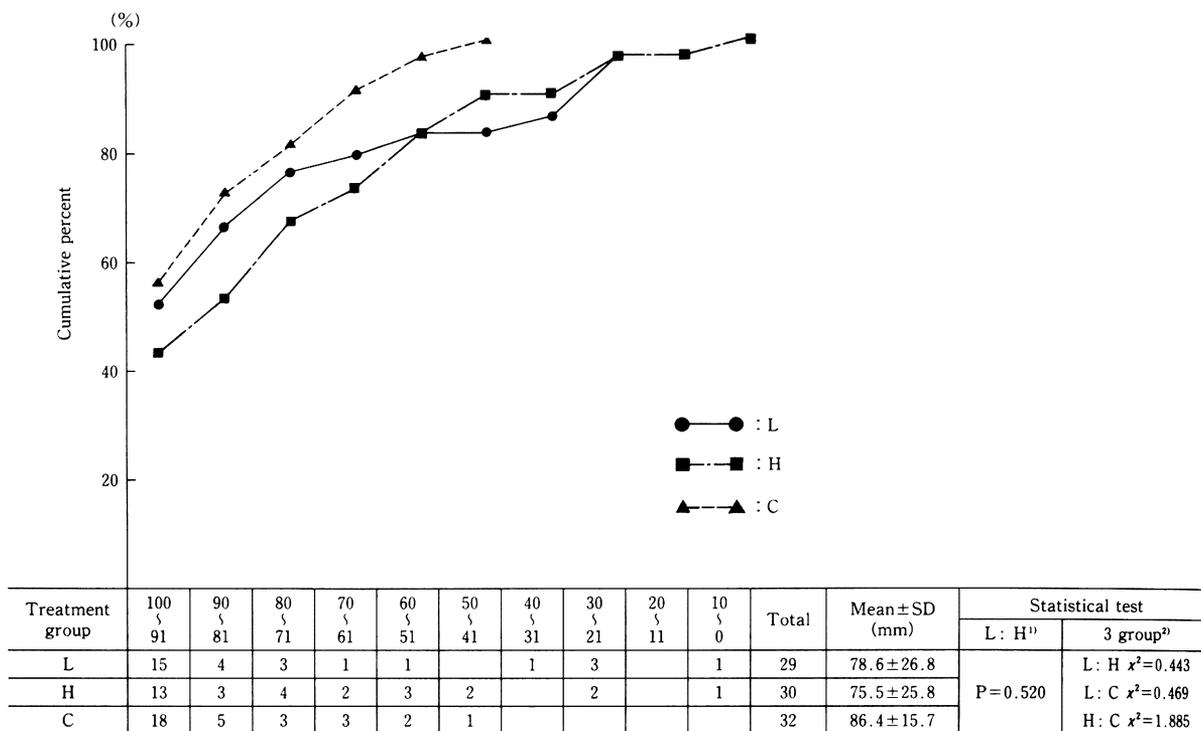


Fig. 3. Clinical value
¹⁾ U test, ²⁾ Tukey-Kramer's multiple comparison regarding rank

るものであることが示唆された。一方、一般臨床試験における成績⁹⁾では、3、4および6群に対する有効率は200mg/日および400mg/日投与でそれぞれ79.3%および82.5%であり、有効性について用量相関性が認められている。

OFLXの複雑性尿路感染症(3、4および6群)に対する有効率は、開発時の二重盲検比較試験では87.5%¹⁰⁾、最近の対照薬剤として使用された二重盲検比較試験では84.3%(対fleroxacin)¹¹⁾、83.2%(対levofloxacin)¹²⁾および78.1%(対temafloxacin)¹³⁾と報告されており、本試験における有効率はかなり高いといえる。これはおそらく背景因子の偏りとして指摘された要因、すなわちC群で分離された菌に対するOFLXの感受性が高かったこと、消失率の高い*E. coli*分離症例がC群で多かったこと等によるものと思われる。

分離菌に対する消失率では、グラム陽性菌、グラム陰性菌および全株合計において、L群およびH群でそれぞれ71.4%と77.3%、87.5%と90.5%および81.6%と83.7%であった。いずれもH群の方がL群より高く、細菌学的効果はL群よりH群の方が優れていることが推測された。

副作用に関しては、L群では認められず、H群で2例認められたが、いずれも軽度または中等度で特に処置なく消失した。臨床検査値異常に関しても、L群で3例、H群で5例認められたが、回復性は良好であり、発現頻度についてはどちらも有意差は認められなかった。

これらから、有効性については、背景因子の偏り補正後の有効率ならびに細菌学的効果よりL群よりH群の方が優れており、安全性については両群で大差ないものと考えられた。以上の成績より、複雑性尿路感染症に対するNM441の臨床至適用量は、1回200mg 1日2回投与であると結論した。

文 献

- Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohya M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Anaheim, October. 1992
- Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Okuyama Y, Morino A, Ozaki M, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 34: 930~937, 1994
- 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
- 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
- 日本化学療法学会: 副作用判定基準検討委員会報告. 1991
- 厚生省薬務局新医薬品課: 臨床試験の統計解析に関する

- るガイドラインについて。薬新薬第 20 号：1992 年 3 月 4 日
- 9) 名出頼男, 副島林造：第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994
- 10) 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
- 11) 河田幸道, 他：複雑性尿路感染症に対する fleroxacin と ofloxacin の比較検討。Chemotherapy 38(S-2)：571~590, 1990
- 12) 河田幸道, 他：複雑性尿路感染症に対する levofloxacin と ofloxacin の比較検討。Chemotherapy 40(S-3)：230~248, 1992
- 13) 熊澤浄一, 他：複雑性尿路感染症に対する temafloxacin と ofloxacin の二重盲検法による比較試験。Chemotherapy 41(S-5)：593~608, 1993

Clinical dose finding study on NM441 in complicated urinary tract infections

Joichi Kumazawa¹⁾, Tetsuro Matsumoto¹⁾, Yoshiaki Kumamoto²⁾, Takaoki Hirose²⁾, Yukimichi Kawada³⁾, Yoshihito Ban³⁾, Sadao Kamidono⁴⁾, Soichi Arakawa⁴⁾, Hiroyuki Ohmori⁵⁾, Hiromi Kumon⁵⁾, Ariaki Nagayama⁶⁾ and Yutaka Tanaka⁷⁾

¹⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

²⁾Department of Urology, School of Medicine, Sapporo Medical University

³⁾Department of Urology, Gifu University School of Medicine

⁴⁾Department of Urology, Kobe University School of Medicine

⁵⁾Department of Urology, Okayama University, Medical School

⁶⁾Department of Microbiology, School of Medicine Fukuoka University

⁷⁾College of Liberal Arts and Sciences, Okayama University

(Present post : Department of Environmental and Mathematical Sciences, Okayama University)

In order to investigate the clinical optimal dose of NM441, a new quinolone antimicrobial agent, for complicated urinary tract infections, a dose finding study was performed, using ofloxacin (OFLX) as a control drug.

Subjects were patients with complicated urinary tract infections accompanied by underlying disease in urinary tract, who were more than 20 and less than 80 years old, and no catheter indwelt cases. However, the patients who were less than 1 month after prostatectomy were excluded, and patient's sex and in-patient or out-patient were ignored. NM441 100mg (L group), 200mg (H group) twice a day, or OFLX 200mg (C group) three times a day was orally administered for consecutive 7 days.

A total number of patients was 119, and 32 cases in the L group, 30 in the H group and 31 in the C group, excluded the cases of disqualification 17, withdrawal 4, dropping-out (failure of follow-up) 1 and treatment violation or noncompliance 4, were evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee.

In the overall clinical efficacy, the efficacy rates were 75.0% in the L group, 73.3% in the H group and 90.3% in the C group, respectively, showing no significant difference among L group versus H group and 3 groups. The efficacy rates after adjustment for unequal distributions of study factors were 74.0% in the L group, 80.0% in the H group and 87.0% in the C group, respectively.

In the bacteriological response, the eradication rates in the L group, H group and C group against gram-positive cocci were 71.4%, 77.3% and 70.0%, those against gram-negative rods were 87.5%, 90.5% and 100%, and those against a total of bacteria were 81.6%, 83.7% and 92.1%, respectively, showing no significant difference among L group versus H group and 3 groups.

As for adverse reactions, 2 cases (5.3%) of the digestive symptoms were observed in the H group, and each 2 cases (10.3%) of the allergy symptoms and the digestive symptoms were observed in the C group. All of them were mild or moderate and disappeared without the particular treatment. The incidences of abnormal changes in laboratory findings were 8.1% in the L group, 14.7% in the H group and 6.1% in the C group, respectively.

Although no significant differences were obtained between the L group and the H group in any results, the overall clinical efficacy rate after adjustment and the bacteriological response in the H group were higher than those in the L group. From the above results, the clinical optimal dose of NM441 for complicated urinary tract infections was considered to be 200mg twice a day.