

【原著・臨床試験】

複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin と levofloxacin の比較検討

河田 幸道^{1)a)}・坂 義人^{1)b)}・熊本 悦明²⁾・廣瀬 崇興^{2)b)}・河邊 香月³⁾・押 正也^{3)b)}
 大石 幸彦⁴⁾・小野寺昭一^{4)b)}・齋藤 功^{5)b)}・河村 信夫⁶⁾・鈴木 恵三⁷⁾・藤田 公生⁸⁾
 名出 頼男⁹⁾・岡田謙一郎¹⁰⁾・守殿 貞夫¹¹⁾・松井 隆^{11)b)}・大森 弘之¹²⁾・小野 憲昭^{12)b)}
 香川 征¹³⁾・藤田 幸利¹⁴⁾・熊澤 淨一¹⁵⁾・松本 哲朗^{15)b)}・大井 好忠¹⁶⁾・川原 元司^{16)b)}
 渡辺 邦友^{17)c)}・中島 光好^{18)d)}・大橋 京一^{19)d)}

¹⁾岐阜大学医学部泌尿器科学教室*, ²⁾札幌医科大学泌尿器科学教室,

³⁾東京大学医学部泌尿器科学教室, ⁴⁾東京慈恵会医科大学医学部泌尿器科学教室,

⁵⁾東京共済病院泌尿器科, ⁶⁾東海大学医学部泌尿器科学教室, ⁷⁾平塚市民病院泌尿器科,

⁸⁾浜松医科大学泌尿器科学教室, ⁹⁾藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室,

¹⁰⁾福井医科大学泌尿器科学教室, ¹¹⁾神戸大学医学部泌尿器科学教室,

¹²⁾岡山大学医学部泌尿器科学教室, ¹³⁾徳島大学医学部泌尿器科学教室,

¹⁴⁾高知医科大学泌尿器科学教室, ¹⁵⁾九州大学医学部泌尿器科学教室,

¹⁶⁾鹿児島大学医学部泌尿器科学教室, ¹⁷⁾岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設,

¹⁸⁾浜松医科大学薬理学教室, ¹⁹⁾浜松医科大学臨床薬理学教室

a) 治験総括医師, b) 小委員, c) 細菌学的検討担当者, d) コントローラー

(平成 11 年 3 月 23 日受付・平成 11 年 4 月 5 日受理)

8-メトキシキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の複雑性尿路感染症に対する有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で levofloxacin (LVFX) を対照薬剤とした二重盲検比較試験を実施した。対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で, 患者条件はカテーテル非留置の 20 歳以上, 原則 80 歳未満で, 5 コ/hpf 以上の膿尿と 10⁴CFU/mL 以上の細菌尿を有する症例とした。GFLX は 200 mg を 1 日 2 回, LVFX は 100 mg を 1 日 3 回, 7 日間経口投与した後, UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に従い臨床効果を判定し, 以下の成績を得た。

1. 総投与症例 248 例のうち有効性の評価対象症例は, GFLX 群 97 例, LVFX 群 98 例で, 両群間の症例の背景因子に有意差を認めなかった。総合臨床効果における有効率は GFLX 群 93.8%, LVFX 群 86.7% で有意差を認めず, これを UTI 疾患病態群ごとに比較した場合にも, 有意差を認めなかった。総合臨床効果について $\Delta=10\%$ とした同等性の検定では, GFLX は LVFX との同等性が検証された。

2. 細菌学的効果における菌消失率は GFLX 群 93.2% (148 株中 138 株消失), LVFX 群 91.2% (147 株中 134 株消失) で有意差を認めなかった。投薬後出現細菌は GFLX 群 8 例 (8.2%) から 8 株, LVFX 群 14 例 (14.3%) から 16 株分離されたが, 出現頻度, 出現菌種の内訳について両群間に有意差を認めなかった。

3. 副作用は GFLX 群 123 例中の 9 例 (7.3%), LVFX 群 123 例中の 9 例 (7.3%) に認められ, また臨床検査値異常は GFLX 群の 5.4% (111 例中 6 例), LVFX 群の 3.6% (110 例中 4 例) に認められたが, いずれも両群間に有意差を認めなかった。副作用および臨床検査値異常に重篤なものはなかった。概括安全度におけるほぼ安全以上の安全率は GFLX 群 93.0%, LVFX 群 94.7% で有意差を認めなかった。

4. 治験担当医師が判定した有用性において, 平均スコアは GFLX 群で 83.7, LVFX 群で 77.6 であり, 両群間に有意差を認めなかった。

以上の成績から, GFLX の 200 mg 1 日 2 回投薬は, 複雑性尿路感染症の治療において LVFX の 100 mg 1 日 3 回投薬と臨床効果で同等性が検証され, LVFX と同様に有用であると考えられた。

Key words: gatifloxacin, AM-1155, levofloxacin, 複雑性尿路感染症, 二重盲検比較試験

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は杏林製薬(株)中央研究所で開発された 8-メトキシキノロン系抗菌薬 (Fig. 1) で、既存のニューキノロン系抗菌薬と同様に幅広い抗菌スペクトルを示し、ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌などのグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、クラミジア属およびマイコプラズマ属に対する抗菌力は類薬と同等ないし優れ、複雑性尿路感染症の原因菌として尿から分離されるグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にわたって強い抗菌活性を有している¹⁻⁹⁾。体内動態では、GFLX は経口投与で速やかに、かつほぼ完全に吸収され、血中半減期は 7~8 時間で、投薬後 72 時間までに投与量の 80% 以上が未変化体のまま尿中に排泄される⁹⁾。また、GFLX はキノロン環の 8 位にメトキシ基を導入したため光に対する安定性が高く、ニューキノロン系抗菌薬で問題となっている光毒性は動物実験において認められていない⁷⁾。

GFLX は、毒性試験、一般薬理試験および第 I 相臨床試験において安全性の面で特に問題となる点は認められず、第 II 相一般臨床試験において尿路感染症に対する有効性が示唆されるとともに安全性の面でも問題がないことが推定された。これに引き続いて行われた用量設定試験⁹⁾では、複雑性尿路感染症に対して 1 回 200 mg、1 日 2 回の投薬で臨床的に満足できる有効性と安全性を有することが推定された。

そこで今回、GFLX の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で levofloxacin (LVFX) を対照薬剤とした二重盲検比較試験を行うこととした。なお、本試験は各施設における治験審査委員会の承認を得るとともに、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守して実施された。

I. 対象および方法

1. 対象疾患および患者条件

GFLX の抗菌スペクトルがグラム陽性菌からグラム陰性菌におよぶ幅広いものであることから、原因菌が多岐にわたる複雑性尿路感染症に対してより高い有用性が期待できると考え、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。

患者条件は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁹⁾ に従い、投薬前に 5 コ/hpf 以上の膿尿と 10⁴CFU/mL 以上の細菌尿を有する 20 歳以上、原則 80 歳未満でカテーテル非

留置の症例とし、性別および入院・外来別は問わないこととした。なお、体内留置カテーテルあるいは自己導尿施行例はカテーテル非留置症例として取り扱うこととした。ただし、次の患者は対象より除外することとした。

①腸管利用尿路変更術後 (回腸導管を含む) の患者、②投薬前の尿培養により真菌が検出された患者、③直前 (1 週間以内) までニューキノロン系抗菌薬 (GFLX, LVFX を含む) が投薬されていた患者、④重篤な基礎疾患、合併症を有し、治験薬剤の薬効の評価が困難な患者、⑤他の抗菌薬併用治療を必要とする患者、⑥高度な心、肝、腎機能障害のある患者、⑦てんかんなどの痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者、⑧キノロン系抗菌薬に対し、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者、⑨妊婦、妊娠している可能性のある患者または授乳中の患者、⑩その他、治験担当医師が不適当と判断した患者。

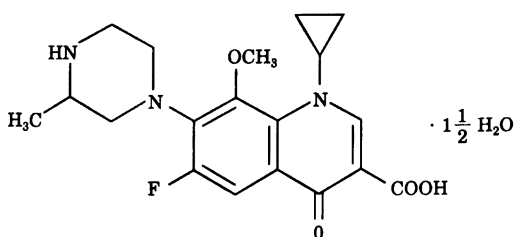
2. 供用薬剤

検討薬剤として 1 錠中に GFLX 無水物として 100 mg を含有する錠剤 (杏林製薬株式会社提供) を、また対照薬剤として 1 錠中に LVFX 100 mg を含有する錠剤 (第一製薬株式会社提供) を用いた。対照薬剤として LVFX を選んだ理由は、LVFX が GFLX と同系統の薬剤であり、抗菌力および体内動態が比較的類似していること、LVFX が同系統の薬剤のなかで各科領域の感染症に対して汎用されている ofloxacin (OFLX) の光学異性体であり、尿路感染症に対する有効性は OFLX と同等で安全性はより優れていると報告されている¹⁰⁾ ことからである。

両薬剤は外観が異なるため、それぞれの薬剤と外観上識別不能なプラセボ錠を用意し、GFLX を投薬する群には GFLX の実薬 (Lot No. S480310) と LVFX のプラセボ (Lot No. S2098-PRG) が、また LVFX を投薬する群には LVFX の実薬 (Lot No. S2105-PRG) と GFLX のプラセボ (Lot No. S470300) が投薬されるように組み合わせるダブルダミー法により (Fig. 2)、二重盲検法としての厳格性を確保した。

各群とも 1 回の服用分は 3 錠で、1 日分が 3 連包となっており、ヒートシールには 1 包ごとに服用時期 (「朝食後」, 「昼食後」, 「夕食後」) を表示した。1 日 3 回 7 日分、21 包を 1 症例分として包装し小箱に収め、薬剤番号 (組番号) とともに薬剤名として「AM-DBT (U)」を表示したが、箱の外観は識別不能とした。薬剤の割り付けは 4 症例分を 1 組とし、各組毎に GFLX 群と LVFX 群が同数になるようにコントローラー (中島光好, 大橋京一) が無作為に行い、封印した。そのキーコードは検討期間終了までコントローラーが封印保管した。

薬剤の含量試験を含む品質試験は、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薬剤について、星薬科大学薬剤学教室 (主任: 永井恒司教授) に治験開始



(±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid sesquihydrate

Fig. 1. Chemical structure of gatifloxacin.

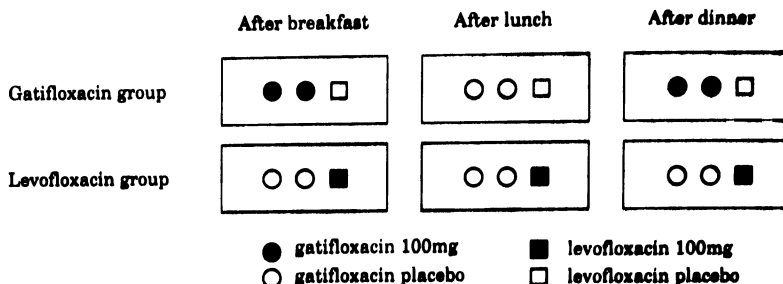


Fig. 2. Administration schedule.

前および終了後に依頼して行い、その適合性を確認することとした。

3. 投与量および投与方法

両薬剤は毎食後1日3回、7日間投薬することとした。ただし、投薬開始日に朝食後の服用ができない場合にも1日3回投薬することとし、その場合は昼食後、夕食後、就寝前の投薬とした。したがって、1日投与量はGFLX群で400 mg、LVFX群で300 mgとなるが、このような投与量を設定した根拠は、GFLXに関しては用量設定試験の結果、複雑性尿路感染症に対する有効性と安全性の観点からGFLXの投与量は1日400 mgが適当と判断されたこと⁹⁾、LVFXについては複雑性尿路感染症に対する投与量として300 mgがもっとも一般的であることによる。

治験薬剤の投薬期間中は、他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、γ-グロブリン製剤、G-CSF製剤の併用を禁止し、消炎酵素剤など治験薬剤の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる薬剤、カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤、テオフィリン製剤、光線過敏症発現の可能性のある薬剤の併用を避けることとした。

治験薬剤の使用にあたって、組内での薬剤の使用は薬剤番号の若い順に行い、同一組・番の薬剤は1症例の専用とし、他の症例には使用しないこととした。

次のような状況が発生した場合には、治験担当医師の判断で投薬を中止して可能な限り所定の検査を実施し、中止の時期、理由を症例記録に記載することとした。①症状が悪化し、継続投薬が不適当と判断した場合、②重篤な副作用、臨床検査値異常変動が出現した場合、③合併症の増悪または偶発症が発生（不慮の事故を含む）した場合、④治療方針の変更を必要とする場合、⑤①～④以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合、⑥治験開始後に、対象疾患および患者の選択基準に違反していることが判明した場合、⑦患者による同意の撤回がなされた場合、⑧その他治験担当医師の判断により中止が必要とされた場合。

4. 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、各施設において24時間培養後に菌数を判定、判

定後ただちに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定とMICの測定に供した。MICの測定は日本化学療法学会標準法¹⁰⁾にしたがって行い、GFLXとLVFXのMICを測定した。なお、*Staphylococcus aureus*が同定された場合には、methicillinのMICもあわせて測定することとした。

5. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI薬効評価基準にしたがって総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。また、7日間投薬後の尿培養において新たに出現した菌種を投薬後出現細菌とすることとした。これらの判定を行う場合、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行われなかった症例などは除外することとした。

これらの不完全症例の取り扱いの決定、また検討条件を満たした症例におけるUTI薬効評価基準による臨床効果の判定は、コントローラーの立ち会いのもと、治験総括医師（河田幸道）、細菌学的検討担当者（渡辺邦友）および共同研究者の中から選ばれた9名の委員（廣瀬崇興、押正也、小野寺昭一、斎藤功、坂義人、松井隆、小野憲昭、松本哲朗、川原元司）からなる小委員会において開鍵前に行った。

またUTI薬効評価基準による判定とは別に、治験担当医師が臨床症状、膿尿および細菌尿の推移をもとに、それぞれの判断で臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階、または「判定不能」と判定した。

6. 安全性の検討

自・他覚的副作用の検討は、臨床効果の判定から除外された症例を含め、1回でも服薬しかつ随伴症状の有無が確認された症例を評価対象とした。また臨床検査値におよぼす影響は、投薬前後（3日以内）に臨床検査が実施されたすべての症例を対象として検討することとした。

副作用の程度および臨床検査値におよぼす影響の判定は日本化学療法学会「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」¹²⁾に準拠して行った。副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、

UTI 薬効評価基準⁹⁾の安全性に関する基準にしたがって治験担当医師が治験薬剤との関係を「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段階に判定することとした。なお、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された症例を副作用発現症例または臨床検査値異常発現症例とすることとした。

自・他覚的副作用および臨床検査値におよぼす影響を勘案して、治験担当医師が治験薬剤の概括安全度を「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、または「判定不能」と判定したが、その評価対象は副作用の評価対象症例のうち、臨床検査が所定の時期に実施され、しかも血液、肝機能、腎機能それぞれについて1項目以上の検査が実施された症例とすることとした。ただし、副作用発現症例または臨床検査値異常発現症例はすべて評価対象に加えることとした。

7. 有用性の判定

臨床効果と安全性を勘案して、治験担当医師が治験薬剤の有用性を判定したが、有用性の評価対象症例は、UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定が可能で、かつ概括安全度の評価対象となった症例とすることとした。ただし、副作用または臨床検査値異常が認められた症例は、臨床効果の判定が行われていなくとも有用性判定の評価対象症例に加えることとした。

有用性の判定には左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と記した長さ100 mmのアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いて、左端を100、右端を0として有用性のスコアとした。

8. 開 鍵

治験実施期間終了後すべてのケースカードを回収し、記載事項を確認した上で、小委員会において不完全症例の検討および総合臨床効果の判定を行った。これらの取り扱いに対する治験担当医師の了解を得た上で、小委員会のメンバーおよび共同研究者が立ち会いのもと、コントローラーがキーコードを開封した。

9. 解析方法

開鍵後の資料の解析はコントローラーの指導のもと、杏林製薬(株)が行ったが、検定にはデータの性質に応じて Wilcoxon の順位和検定、 χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法などを用い、有意水準は両側5%とした。なお、背景因子については有意水準を15%とした。総合臨床効果については「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」¹⁰⁾に従い、 $\Delta=10\%$ により同等性の検証を行うこととした。

II. 成 績

1. 供用薬剤の適合性

両薬剤の含量試験の成績は、表示量に対して GFLX

は100.6%、LVFXは100.1%で、いずれも基準に合致するものであり、含量のほか両薬剤に品質上問題のないことが確認された。また、外観および臭いにおいて GFLX 錠と同プラセボ錠、および LVFX 錠と同プラセボ錠は区別できないこと、さらに投薬用薬剤の包装についても各投薬群は識別不能であることが確認された。

2. 検討症例数

検討された症例は1994年10月から1995年4月の間に、全国47の共同研究施設を受診した患者で、本検討の実施にあたり本試験の目的、内容などについて十分な説明を行い、自由意志による試験参加の同意を得た。

投薬が行われた症例は全体で248例であったが、除外症例が35例、脱落症例が18例あり、これらを除く GFLX 群の97例、LVFX 群の98例を有効性の評価対象症例とした (Table 1)。除外脱落率は21.4%であった。

除外および脱落の理由を Table 2 に示したが、除外の理由としては菌数 10^4 CFU/mL 未満または投薬前の尿培養での真菌検出が多く、脱落の理由としては投薬後の尿検査日のずれまたは副作用による投薬中止が多かった。

自・他覚的副作用は、初診時以降来院しなかった2例を除く GFLX 群の123例、LVFX 群の123例を評価対象症例とした。また、臨床検査値におよぼす影響は、臨床検査が投薬前後に行われなかった症例、検査日が3日以上ずれた症例など27例を除く GFLX 群の111例、LVFX 群の110例について検討した。

概括安全度は、副作用と臨床検査値におよぼす影響の検討がともに採用となった221例に、臨床検査値におよぼす影響の検討から除外されたが副作用が認められた7例を加えた GFLX 群の115例、LVFX 群の113例を評価対象症例とした。

有用性については、有効性と概括安全度の検討がともに採用となった189例に、有効性からは除外されたが副作用が認められた12例と臨床検査値異常変動が認められた2例を加えた GFLX 群の101例、LVFX 群の102例を評価対象症例とした。

Table 1. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group		χ^2 test
	gatifloxacin	levofloxacin	
Clinical efficacy	97	98	P=0.877
Overall safety rating	115	113	P=0.641
Clinical adverse reactions	123	123	P=1.000
Laboratory adverse reactions	111	110	P=0.838
Clinical value	101	102	P=0.869
Total no. of patients	124	124	

Table 2. Reasons for exclusion and dropping out

Reason	Treatment group		
	gatifloxacin	levofloxacin	
bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/mL	10	12	
pyuria less than 5 WBCs/hpf	1	1	
detection of fungi in urine before treatment	3	4	
Exclusion	patient with ileal conduit	1	
	medication with quinolones within 1 week before treatment	2	
	case history of allergy to quinolones		1
	sub-total	17	18
Drop-out	discontinuance due to clinical adverse reactions	3	1
	short duration of medication	1	1
	delayed urine examination after treatment	4	3
	prohibited co-medication	1	2
	no further visits to the hospital	1	1
	sub-total	10	8
	Total	27	26

3. 背景因子

有効性の評価対象とした GFLX 群の 97 例, LVFX 群の 98 例について各種の背景因子を比較した成績を Table 3 に示した。尿中菌数に関する症例数において GFLX 群の菌数が低菌数側に偏っていた (有意水準 15%) が, Cochran-Armitage の傾向検定により菌数に応じて総合臨床効果の有効率が変化しないこと, および Breslow-Day 検定により菌数, 薬剤, 総合臨床効果に関する交互作用がないことを確認し, 尿中菌数の偏りは総合臨床効果の比較に影響を与えないと判断した。その他の項目に関しては, いずれも両群間に有意な差を認めなかった。

尿中分離細菌に関しても, Table 4 に示したように両群間に有意差を認めず, 両群とも *Escherichia coli* がもっとも多く (GFLX 群 22%, LVFX 群 23%), 次いで *Enterococcus faecalis* が多かった (GFLX 群 20%, LVFX 群 18%)。尿中分離細菌に対する薬剤の MIC は, Table 5 に示したように GFLX の MIC (A:B), LVFX の MIC (C:D) のいずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。

これらのことから, 両群はほぼ同等な集団であり, 両群間の比較は十分に可能と考えられた。

4. 尿中細菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく, 投薬前の尿中から分離され, MIC が測定されたグラム陽性菌 (GPB) 137 株, グラム陰性桿菌 (GNR) 152 株の合計 289 株に対する GFLX と LVFX の MIC を Table 6 に示した。GPB に対して GFLX の MIC が 1 管程度 LVFX より優れていたが, GNR に対しては同等であった。

5. 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を Table 7 に示した。GFLX 群の 97 例では著効 57 例 (58.8%), 有効 34 例 (35.1%), 著効と有効を合わせた有効率 (以下, 有効率) は 93.8%, LVFX 群の 98 例では著効 63 例 (64.3%), 有効 22 例 (22.4%), 有効率 86.7% であり, 有効率で GFLX 群が 7.1% 高い値を示したが両群間に有意差を認めなかった。また, 総合臨床効果に関する $\Delta=10\%$ とした同等性の検定において, P 値は 5% 以下で, 有効率の差の 90% 信頼区間は 0.2%~14.0% であり, GFLX の LVFX に対する同等性が検証された。

カテーテル非留置の症例を対象としたため UTI 疾患病態群の第 2, 3, 4 および 6 群の群ごとに総合臨床効果を比較した場合, 第 2 群においては症例が GFLX 群のみで比較できなかったが, 第 3 群, 第 4 群および第 6 群においてはいずれも有効率に有意差を認めなかった。また, 単数菌感染と複数菌感染の場合を比較しても, 複数菌感染である第 6 群の有効率では GFLX 群が 11.8% 上回っていたが, 両群間に有意差を認めなかった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿効果と細菌尿効果との関係を Table 8 に示したが, 膿尿の正常化を示す膿尿改善率は GFLX 群で 62.9%, LVFX 群で 65.3%, 細菌尿の菌陰性化率は GFLX 群で 88.7%, LVFX 群で 84.7% であり, いずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。

2) 治験担当医師が判定した臨床効果

治験担当医師の判断で判定した臨床効果では, Table

Table 3. Patient background characteristics

Characteristics		Gatifloxacin	Levofloxacin	χ^2 test
Sex	male	57	67	P = 0.163
	female	40	31	
Age (y)	20-29	2	3	P = 0.960
	30-39	2	2	
	40-49	4	3	
	50-59	11	15	
	60-69	26	29	
	70-79	40	35	
In/out patient	80-	12	11	P = 0.565
	in	79	85	
	out	16	11	
Diagnosis	in↔out	2	2	P = 0.761
	pyelonephritis	21	23	
Type of infection (UTI grouping)	cystitis	76	75	P = 0.237
	monomicrobial infection			
	group 2 (post-prostatectomy)	2	0	
	group 3 (upper UTI)	14	14	
	group 4 (lower UTI)	36	47	
Grade of pyuria	polymicrobial infection			P = 0.690
	group 6 (no indwelling catheter)	45	37	
	± (5~9 WBCs/hpf)	3	4	
	+ (10~29 WBCs/hpf)	20	20	
	++	31	38	
Grade of bacteriuria	+++	43	36	P = 0.119
	10 ⁴ CFU/mL	14	5	
	10 ⁵ CFU/mL	12	15	
	10 ⁶ CFU/mL	16	23	
	10 ⁷ CFU/mL	55	55	
Underlying disease	uroolithiasis	14	16	P = 0.650
	neurogenic bladder	34	32	
	benign prostatic hypertrophy	21	28	
	tumor or cancer	16	14	
	urethral stricture	6	2	
Symptom	others	6	6	P = 0.216
	+	56	65	
Urinary frequency		41	33	P = 0.778
	+	64	58	
	++	13	17	
Pain on micturition	+++	15	18	P = 0.829
	+	5	5	
	++	64	66	
Feeling of micturition urgency	+	16	16	P = 0.756
	++	14	11	
	+++	3	5	
Lower abdominal pain	-	68	63	P = 0.494
	+	17	22	
	++	7	9	
	+++	5	4	P = 0.494
	-	86	87	
	+	9	6	
	++	1	4	P = 0.494
	+++	1	1	
		1	1	

Table 4. Organisms isolated before treatment

Isolate	Gatifloxacin		Levofloxacin		Fisher's exact test	
	no. of strains	(%)	no. of strains	(%)		
GPB ^a	<i>S. aureus</i>	4	(2.7)	6	(4.1)	P = 0.945
	<i>S. epidermidis</i>	11	(7.4)	9	(6.1)	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	12	(8.1)	9	(6.1)	
	<i>Streptococcus</i> spp.	7	(4.7)	8	(5.4)	
	<i>E. faecalis</i>	30	(20.3)	26	(17.7)	
	<i>Enterococcus</i> spp.	3	(2.0)	5	(3.4)	
	others	6	(4.1)	6	(4.1)	
sub-total	73	(49.3)	69	(46.9)		
GNR ^b	<i>E. coli</i>	33	(22.3)	34	(23.1)	P = 0.942
	<i>Citrobacter</i> spp.	4	(2.7)	4	(2.7)	
	<i>Klebsiella</i> spp.	9	(6.1)	6	(4.1)	
	<i>Enterobacter</i> spp.	6	(4.1)	8	(5.4)	
	<i>S. marcescens</i>	1	(0.7)	3	(2.0)	
	<i>P. aeruginosa</i>	6	(4.1)	7	(4.8)	
	others	16	(10.8)	16	(10.9)	
sub-total	75	(50.7)	78	(53.1)	P = 0.727	
Total	148	(100)	147	(100)		

^aGPB: Gram-positive bacteria^bGNR: Gram-negative rods

Table 5. Sensitivity distribution of clinical isolates

MICs of	Treatment group	MIC (μg/mL)															Cumulative χ^2 test	Not done	
		≤0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			Total
Gatifloxacin	gatifloxacin (A)	-	13	26	11	17	22	19	3	5	14	3	7	2	2	2	146	P = 0.792	2
	levofloxacin (B)	2	16	21	15	17	14	22	8	5	5	5	7	2	2	2	143		4
Levofloxacin	gatifloxacin (C)	-	13	27	10	7	11	17	20	8	6	6	11	5	3	2	146	P = 0.719	2
	levofloxacin (D)	-	11	24	19	9	9	15	20	8	4	4	6	8	-	6	143		4

(%): Cumulative percent

9に示したように GFLX 群の有効率は 93.8%, LVFX 群の有効率は 86.7% で両群間に有意差を認めず, 治療担当医師の判定した有効率は UTI 薬効評価基準により判定した場合と同様であった。

3) 症状に対する効果

臨床症状を呈した症例は GFLX 群に 56 例 (57.7%), LVFX 群に 65 例 (66.3%) 認められた (Table 3) が, これらの症例の個々の症状に対する効果を, 発現頻度の高かった頻尿, 排尿痛, 尿意切迫感, 下腹部痛について検討した成績を Table 10 に示した。

いずれの症状に対する効果も両群間に有意差を認めな

いが, 約 80% 以上の症例で症状の改善がみられた。

4) 細菌学的効果

臨床効果の評価対象として採用した症例の尿から分離された 295 株に対する細菌学的効果を Table 11 に示した。GFLX 群から分離された 148 株中 138 株 (93.2%), LVFX 群から分離された 147 株中 134 株 (91.2%) が消失したが, 菌消失率に関して両群間に有意差を認めなかった。これを GPB と GNR に分けて検討した場合にも, いずれも両群間に有意差を認めなかったが, GPB では GFLX の消失率が 4.6% 高く, GNR では LVFX の消失率が 0.3% 高かった。同一薬剤投与群内で比較した

Table 6. MICs of gatifloxacin and levofloxacin for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Geometric mean MIC	Mode
GPB ^a	137	gatifloxacin	0.025-100	0.78	12.5	0.84	0.78
		levofloxacin	0.05->100	1.56	25	2.05	1.56
GNR ^b	152	gatifloxacin	≤0.0125->100	0.10	25	0.24	0.05
		levofloxacin	0.025->100	0.10	25	0.24	0.05
Total	289	gatifloxacin	≤0.0125->100	0.39	12.5	0.43	0.05
		levofloxacin	0.025->100	0.78	25	0.66	0.05

^aGPB: Gram-positive bacteria^bGNR: Gram-negative rods

Table 7. Overall clinical efficacy of treatment related to the type of infection

Group	Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test		
Monomicrobial infection	group 2 (post prostatectomy)	gatifloxacin	2		2		-		
		levofloxacin							
	group 3 (upper UTI)	gatifloxacin	14	7 (50.0)	7 (50.0)		100	Wilcoxon P = 0.875	
		levofloxacin	14	8 (57.1)	5 (35.7)	1 (7.1)	92.9	Fisher P = 1.000	
	group 4 (lower UTI)	gatifloxacin	36	24 (66.7)	8 (22.2)	4 (11.1)	88.9	Wilcoxon P = 0.809	
		levofloxacin	47	33 (70.2)	8 (17.0)	6 (12.8)	87.2	Fisher P = 1.000	
	sub-total	gatifloxacin	52	31 (59.6)	17 (32.7)	4 (7.7)	92.3	Wilcoxon P = 0.558	
		levofloxacin	61	41 (67.2)	13 (21.3)	7 (11.5)	88.5	Fisher P = 0.543	
	Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	gatifloxacin	45	26 (57.8)	17 (37.8)	2 (4.4)	95.6	Wilcoxon P = 0.770
			levofloxacin	37	22 (59.5)	9 (24.3)	6 (16.2)	83.8	Fisher P = 0.132
Total		gatifloxacin	97	57 (58.8)	34 (35.1)	6 (6.2)	93.8	Wilcoxon P = 0.753	
		levofloxacin	98	63 (64.3)	22 (22.4)	13 (13.3)	86.7	Fisher P = 0.146	

Test of clinical equivalence ($\Delta = 10\%$) P = 0.000
 Efficacy rate difference (GFLX-LVFX) 7.1%
 90% confidence interval 0.2%~14.0%

場合には、GFLX 群では GPB の消失率が GNR の消失率を 5.2% 上回ったが、LVFX 群では GPB と GNR の消失率はほぼ同等であった。また菌種ごとの菌消失率を比較した場合にも、有意差を検定可能であったいずれの菌種の菌消失率に関しても両群間に有意差を認めなかったが、両群ともに *Pseudomonas aeruginosa* の消失率が他菌種のそれより低い傾向にあった。

各分離菌に対する MIC と細菌学的効果との関係を Table 12 に示した。GFLX 群では MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の 133 株では 130 株 (97.7%) が消失しているのに

対し、MIC 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると 13 株中 6 株 (46.2%) が消失したのに止まり、この間に有意差 (Fisher の直接確率計算法, $p=0.000001$) が認められた。一方、LVFX 群では MIC が 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると菌消失率が低下する傾向を示し、MIC 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の 119 株中 117 株 (98.3%) が消失しているのに対して、MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の 24 株では 13 株 (54.2%) が消失したに過ぎず、この間にやはり有意差 ($p=0.0001$) が認められた。

5) 投薬後出現細菌

Table 8. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	treatment group					
Eliminated	gatifloxacin		57	13	16	86 (88.7)
	levofloxacin		63	10	10	83 (84.7)
Decreased	gatifloxacin		1	1	1	3 (3.1)
	levofloxacin		1	0	0	1 (1.0)
Replaced	gatifloxacin		1	1	0	2 (2.1)
	levofloxacin		0	1	2	3 (3.1)
Unchanged	gatifloxacin		2	1	3	6 (6.2)
	levofloxacin		0	0	11	11 (11.2)
Effect on pyuria	gatifloxacin		61 (62.9)	16 (16.5)	20 (20.6)	patient total
	levofloxacin		64 (65.3)	11 (11.2)	23 (23.5)	97
Excellent	gatifloxacin		57 (58.8)	effect on	gatifloxacin	61/97 (62.9)
	levofloxacin		63 (64.3)			
Moderate	gatifloxacin		34 (35.1)	bacteriuria	gatifloxacin	86/97 (88.7)
	levofloxacin		22 (22.4)			
Poor	gatifloxacin		6 (6.2)			
	levofloxacin		13 (13.3)			

(%)

Table 9. Clinical efficacy assessed by the physician in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
Gatifloxacin	97	60 (61.9)	31 (32.0)	4 (4.1)	2 (2.1)	93.8	Wilcoxon P = 0.880
Levofloxacin	98	65 (66.3)	20 (20.4)	2 (2.0)	11 (11.2)	86.7	χ^2 test P = 0.096

Table 10. Effect on symptoms

Symptom	Treatment group	No. of patients	Resolved (%)	Improved (%)	Unchanged	Wilcoxon rank-sum test
Urinary frequency	gatifloxacin	33	17 (51.5)	9 (27.3)	7	P = 0.995
	levofloxacin	40	21 (52.5)	10 (25.0)	9	
Pain on micturition	gatifloxacin	33	28 (84.8)	4 (12.1)	1	P = 0.097
	levofloxacin	32	31 (96.9)	1 (3.1)	0	
Feeling of micturition urgency	gatifloxacin	29	24 (82.8)	4 (13.8)	1	P = 0.861
	levofloxacin	35	29 (82.9)	1 (2.9)	5	
Lower abdominal pain	gatifloxacin	11	11 (100)	0	0	P = 0.363
	levofloxacin	11	10 (90.9)	0	1	

薬剤投与終了後の尿中に新たに出現した細菌は、Table 13 に示したように GFLX 群では 97 例中 8 例 (8.2%) から 8 株, LVFX 群では 98 例中 14 例 (14.3%) から 16 株が分離されたが、投薬後出現細菌を認めた症例の頻度および GPB, GNR, yeast の 3 者間の菌出現について両群間に有意差を認めなかった。出現菌種の内容に関しては両群とも yeast が最も多く、ついで LVFX 群のみにみられた *Staphylococcus haemolyticus*

が多かった。

6. 安全性

1) 副作用

自・他覚的副作用は、Table 14 のように GFLX 群では 123 例中 9 例 (7.3%) に 12 件, LVFX 群では 123 例中 9 例 (7.3%) に 11 件認められたが、副作用の発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

副作用の内訳は、GFLX 群では下痢、食欲不振など

Table 11. Bacteriological response to the treatment

Isolate	Gatifloxacin			Levofloxacin			Fisher's exact test
	no. of strains	eradicated (%)	persisted ^{a)}	no. of strains	eradicated (%)	persisted ^{a)}	
<i>S. aureus</i>	4	4	0	6	4	2	P=0.467
<i>S. epidermidis</i>	11	11(100)	0	9	7	2	P=0.189
<i>Staphylococcus</i> spp.	12	12(100)	0	9	9	0	-
GPB ^{b)} <i>Streptococcus</i> spp.	7	7	0	8	8	0	
<i>E. faecalis</i>	30	29(96.7)	1	26	25(96.2)	1	P=1.000
<i>Enterococcus</i> spp.	3	1	2	5	4	1	P=0.464
others	6	6	0	6	6	0	-
sub-total	73	70(95.9)	3	69	63(91.3)	6	P=0.316
<i>E. coli</i>	33	32(97.0)	1	34	34(100)	0	P=0.493
<i>Citrobacter</i> spp.	4	4	0	4	4	0	-
<i>Klebsiella</i> spp.	9	9	0	6	6	0	-
GNR ^{c)} <i>Enterobacter</i> spp.	6	5	1	8	6	2	P=1.000
<i>S. marcescens</i>	1	0	1	3	2	1	P=1.000
<i>P. aeruginosa</i>	6	4	2	7	4	3	P=1.000
others	16	14(87.5)	2	16	15(93.8)	1	P=1.000
sub-total	75	68(90.7)	7	78	71(91.0)	7	P=1.000
Total	148	138(93.2)	10	147	134(91.2)	13	P=0.524

^{a)}regardless of bacterial count

^{b)}GPB: Gram-positive bacteria

^{c)}GNR: Gram-negative rods

消化器症状 (5例) と頭痛など中枢神経系症状 (3例) がほとんどでその程度は軽度あるいは中等度であり, LVFX 群でも消化器症状 (3例) と中枢神経系症状 (3例) がほとんどでその程度は軽度であった。いずれの症状も投薬中に消失するか, 投薬中止または処置により消失した。

2) 臨床検査値異常

薬剤との関連が疑われた臨床検査値の異常は, Table 15 のように GFLX 群では 111 例中 6 例 (5.4%) に 10 件, LVFX 群では 110 例中 4 例 (3.6%) に 7 件認められたが, その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。

臨床検査値異常の実数値は Table 16 に示したが, いずれも重篤な変動ではなく, GFLX 群では 10 件中に S-GOT 上昇, S-GPT 上昇, γ -GTP 上昇の肝機能異常値が 9 件と血清カリウム低下 1 件がみられ, 一方 LVFX 群では 7 件中に S-GOT 上昇, S-GPT 上昇, γ -GTP 上昇, Al-Pase 上昇, LDH 上昇の肝機能異常値が 6 件と血小板増多 1 件がみられた。

3) 概括安全度

自・他覚的副作用と臨床検査値に及ぼす影響を勘案した概括安全度は Table 17 のように両群間に有意差を認

めず, ほぼ安全以上の安全率は GFLX 群で 93.0%, LVFX 群で 94.7% であった。

7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して治験担当医師が判定した有用性を Table 18 に示した。有用性スコアの平均値および中央値は GFLX 群で 83.7 と 91, LVFX 群で 77.6 と 92.5 であり, またスコア 60 以上の有用率は GFLX 群で 89.1%, LVFX 群で 81.4% であった。いずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。

III. 考 察

近年の抗菌薬の開発においてはニューキノロン系抗菌薬の進歩が目ざしく, そのいくつかはすでに実用に供され, 各科領域の感染症治療に広く用いられて大いに寄与している。しかし, それら既存のニューキノロン系抗菌薬においては光線過敏症・光毒性などの安全面, また GPB に対する抗菌力が β -ラクタム系抗菌薬に比べて比較的弱いなどの抗菌活性の面で改良を要する点も残されている。

キノロン環の 8 位にメトキシ基を有する GFLX は, GPB に対する抗菌力が増強されてニューキノロン系抗菌薬のなかで最強とされる sparfloxacin と同等かやや強い抗菌力を示す¹⁻³⁾。GPB において, ciprofloxacin な

Table 13. Strains^a appearing after treatment

Isolate	No. of strains		Fisher's exact test
	gatifloxacin	levofloxacin	
<i>S. aureus</i>	1	1	P = 1.000
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>S. haemolyticus</i>		4	
GPB ^b <i>S. simulans</i>	1		
<i>E. faecalis</i>	1	3	
<i>E. faecium</i>		1	
sub-total	4	10	
<i>P. aeruginosa</i>	1		
GNR ^c <i>Rahnella aquatilis</i>		1	
sub-total	1	1	
Yeast	3	5	
Total	8	16	
No. of patients in whom strains appeared / total no. of patients (%)	8/97 (8.2)	14/98 (14.3)	P = 0.258

^aregardless of bacterial count

^bGPB: Gram-positive bacteria

^cGNR: Gram-negative rods

Table 14. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Type of reaction	Day of appearance*	Administration of the test drug	Treatment	Day of disappearance	Severity of reaction	Relationship to test drug	Incidence (%)	χ^2 test
Gatifloxacin	78	M	nausea, vomiting	2	withdrawn	antiemetic	7	moderate	probable	9/123 (7.3)	P = 1.000
			anorexia	3	withdrawn	fluid therapy	8	moderate	probable		
	72	M	diarrhea	2	continued	none	12	slight	possible		
	82	F	anorexia	2	withdrawn	none	3	moderate	probable		
	78	F	dizziness	1	withdrawn	none	2	moderate	probable		
			headache	1	withdrawn	none	2	moderate	probable		
	72	F	upper abdominal discomfort	0	withdrawn	none	3	moderate	possible		
	74	M	diarrhea	3	withdrawn	none	4	slight	possible		
	68	M	dull headache	1	withdrawn	none	6	moderate	probable		
	52	M	headache	1	withdrawn	none	2	moderate	probable		
74	F	thirst	2	continued	none	7	slight	possible			
Levofloxacin	53	F	twilight state	1	continued	none	7	slight	possible	9/123 (7.3)	P = 1.000
	44	F	dermatitis, eczematoid	1	continued	none	2	slight	possible		
			pruritus, cutaneous	1	continued	none	7	slight	possible		
	79	M	headache	2	continued	none	8	slight	probable		
			wooziness	2	continued	none	8	slight	probable		
	64	M	night sweat	0	continued	none	1	slight	possible		
	57	F	sleepiness	0	withdrawn	none	0	slight	possible		
	27	F	stomatitis	2	continued	none	9	slight	possible		
	56	F	epigastric discomfort	5	withdrawn	none	6	slight	possible		
	68	M	nausea	1	continued	none	3	slight	possible		
76	F	lower abdominal discomfort	2	withdrawn	none	2	slight	possible			

*Day after administration (Day 0 is the starting date)

Table 15. Changes in laboratory test results

Item	Treatment group	Total no. of patients evaluated	Aggravated (relation to the drug)						
			definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not	sub-total
RBC	gatifloxacin	111							
	levofloxacin	110							
Hb	gatifloxacin	111							
	levofloxacin	110							
Ht	gatifloxacin	111							
	levofloxacin	110							
WBC	gatifloxacin	111					2	1	3
	levofloxacin	110					1	1	2
Neutrophil	gatifloxacin	71					1	1	2
	levofloxacin	68						1	1
Eosinophil	gatifloxacin	71						1	1
	levofloxacin	68							
Basophil	gatifloxacin	71						1	1
	levofloxacin	68							
Lymphocyte	gatifloxacin	71					1		1
	levofloxacin	68						1	1
Monocyte	gatifloxacin	71					1		1
	levofloxacin	68					1	1	2
Platelets	gatifloxacin	111						2	2
	levofloxacin	109			1	1			
Reticulocyte	gatifloxacin	13							
	levofloxacin	14							
S-GOT	gatifloxacin	111		2	1	3	1		1
	levofloxacin	110		2		2			
S-GPT	gatifloxacin	111		3	2	5	1		1
	levofloxacin	110			1	1			
Al-Pase	gatifloxacin	108							
	levofloxacin	107			1	1			
LDH	gatifloxacin	109						1	1
	levofloxacin	110	1			1	1		1
γ-GTP	gatifloxacin	94			1	1			
	levofloxacin	99			1	1	1		1
T-bilirubin	gatifloxacin	105							
	levofloxacin	105							
D-bilirubin	gatifloxacin	73							
	levofloxacin	77						1	1
LAP	gatifloxacin	34							
	levofloxacin	30							
BUN	gatifloxacin	111							
	levofloxacin	110					1		1
S-creatinine	gatifloxacin	111							
	levofloxacin	110					1		1
Na	gatifloxacin	110						1	1
	levofloxacin	109					1		1
K	gatifloxacin	110			1	1		1	1
	levofloxacin	109							
Cl	gatifloxacin	110							
	levofloxacin	109					1		1
Glucose	gatifloxacin	24							
	levofloxacin	18							
U-Protein	gatifloxacin	106						1	1
	levofloxacin	105							
U-Sugar	gatifloxacin	106					1	1	2
	levofloxacin	105					1	2	3
No. of patients with aggravated laboratory test results (%)			gatifloxacin		6/111 (5.4%)				
			levofloxacin		4/110 (3.6%)				
Fisher's exact test			P = 0.748						

Table 16. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (y)	Sex	Items and changes of abnormal values	Relationship to test drug	Incidence (%)	Fisher's exact test
Gatifloxacin	65	M	S-GPT (37→53)	possible	6/111 (5.4)	P = 0.748
	77	M	S-GOT (21→47→83→17*) S-GPT (11→53→89→27*)	probable probable		
	80	M	S-GOT (22→92→55*) S-GPT (20→197→147*)	probable probable		
	78	M	S-GOT (32→51) γ-GTP (33→69)	possible possible		
	63	F	S-GPT (15→65→23*) K (3.8→2.8→3.6*)	possible possible		
	66	M	S-GPT (36→67→35*)	probable		
	66	M	platelets (298,000→496,000)	possible		
Levofloxacin	46	F	S-GPT (11→32) Al-Pase (258→432) γ-GTP (9→37)	possible possible possible	4/110 (3.6)	
	68	M	S-GOT (31→49)	probable		
	66	M	S-GOT (19→37→21*) LDH (306→998→261*)	probable probable		

*follow-up results

Table 17. Overall safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Safety rate (%)	Statistical test
Gatifloxacin	115	100 (87.0)	7 (6.1)	5 (4.3)	3 (2.6)	93.0	Wilcoxon P = 0.684
Levofloxacin	113	100 (88.5)	7 (6.2)	6 (5.3)	0	94.7	χ ² test P = 0.605

Safety rate (%) : (Safe + Almost safe) / No. of patients × 100

Table 18. Clinical value

Treatment group	Total no. of patients	Clinical value score							Statistical test	
		100~80 (%)	79~60 (%)	59~40 (%)	39~20 (%)	19~0 (%)	Mean ± SD	Median		≥60 (%)
Gatifloxacin	101	73 (72.3)	17 (16.8)	7 (6.9)	3 (3.0)	1 (1.0)	83.7±19.5	91	90/101 (89.1)	Wilcoxon P = 0.214 Mean: T-test P = 0.088 Score ≥ 60: χ ² test P = 0.120
Levofloxacin	102	68 (66.7)	15 (14.7)	4 (3.9)	6 (5.9)	9 (8.8)	77.6±30.0	92.5	83/102 (81.4)	

ど従来のニューキノロン系抗菌薬が第1標的酵素を topoisomerase IV としていることと異なり, GFLX は DNA gyrase を第1標的酵素としていることが判明し, 作用メカニズムにおける違いも明確になりつつある。GFLX は DNA gyrase 阻害とほぼ同じ濃度で

topoisomerase IV をも阻害し, その阻害活性はニューキノロン系抗菌薬のなかでは最強に分類され, キノロン耐性株に対しても有効性が示唆されている^{3,14,15)}。また動物において光毒性は認められず⁷⁾, 第II相臨床試験においても光線過敏症は認められていない¹⁶⁾。今までに GFLX

の泌尿器科領域における臨床的有効性、安全性および全適臨床用量を検討する目的で第Ⅱ相一般臨床試験および用量設定試験を行ってきたが、これらの成績より、GFLXは泌尿器科領域の感染症の治療に有用であることが期待されたので、今回、複雑性尿路感染症を対象にGFLXの1日用量400 mg(分2)とLVFXの1日用量300 mg(分3)の二重盲比較試験を実施した。

1. 対象患者について

今回の臨床検討では、カテーテル留置患者(UTI疾患病態群の第1,5群)を除外し、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症のカテーテル非留置患者(UTI疾患病態群の第2,3,4,6群)を対象とした。カテーテル留置に伴う複雑性尿路感染症は、元来難治性で治癒を期待し難い感染症であるとされ、最近のニューキノロン系抗菌薬の比較試験においてカテーテル留置例が10例以上で評価された試験の臨床効果についてみると、カテーテル非留置患者での有効率が70~87%であるのに対してカテーテル留置患者では23~57%と低い^{10,17,18)}。カテーテル留置例に対する臨床効果が低くなる理由としては、細菌尿の菌陰性化率が低いこと¹⁹⁾、菌交代率が高いこと、膿尿の改善率が低いこと¹⁹⁾などが挙げられている。このようにカテーテル留置に伴う複雑性尿路感染症をカテーテル非留置複雑性尿路感染症と同様に取り扱うことは不適当と思われ、今回の検討では対象患者をカテーテル非留置患者に限定し実施した。なお、カテーテル留置例については別に試験を実施することとした。

2. 尿中細菌に対するMICについて

今回の検討に際して投薬前の尿中から分離された細菌289株についてGFLXとLVFXのMICが測定されたが、これらの分離菌に対する両剤のMICを比較すると、GNRに対しては両剤のMICは同等であったが、GPBに対してはGFLXのMICがLVFXのそれより1管程度優れており、尿路感染菌についてもGFLXのGPBに対する抗菌力増強が反映されていると考えられた。

3. 臨床効果について

今回の検討で得られた総合臨床効果は、GFLX群で93.8%、LVFX群で86.7%の有効率で、GFLXが7.1%高かったが、両群間に有意差を認めなかった。対照薬剤として用いたLVFXの複雑性尿路感染症での二重盲

検比較試験における臨床効果は135例中83.7%と報告されているが¹⁰⁾、この試験ではカテーテル留置例をも対象に含めており、これを除いて有効率を算出してみると123例中107例が著効と有効で有効率87.0%となり、今回のLVFX群の成績はこれと同等で、妥当な成績と考えられる。

総合臨床効果について $\Delta=10\%$ とした同等性の検定を実施したところ、GFLXのLVFXに対する同等性が検証された。

UTI疾患病態群ごとに総合臨床効果を比較した場合には、第3群、第4群および第6群のいずれにおいても両群間に有意差を認めず、また単数菌感染と複数菌感染の場合を比較しても両群間に有意差を認めなかった。

細菌学的効果に関して、GNRの消失率はGFLX群とLVFX群が同等であったが、GPBの消失率はGFLX群95.9%、LVFX群91.3%と両群間に有意差を認めないものの数字の上ではGFLX群が4.6%上回った。これは、さきに述べた両剤のGPB、GNRに対する抗菌力の特徴が臨床的に現れた結果と思われる。分離菌に対するMICと細菌学的効果との関係では、LVFX群では先の報告¹⁰⁾と同様にMICが12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると菌消失率が有意に低下し、MICが12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す株は臨床的に除菌が難しいという意味から、臨床的な耐性菌と考えられた。一方、GFLX群ではMICが25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると菌消失率が有意に低下し、MICが25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す株は臨床的な耐性菌と考えられた。すなわち、LVFXの細菌学的ブレイクポイントはMIC 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、GFLXのそれはMIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であると考えられる。

投薬後出現細菌を認めた症例の頻度および出現菌の内訳については両群間に有意差を認めなかった。LVFX群からの投薬後出現細菌(yeastを除く)のMICはいずれも12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり、前述したLVFXの臨床的な耐性菌はMICが12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株であるという考えと一致していた。一方、GFLXの場合は臨床的な耐性の指標は25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と考えられ、GFLX群の投薬後出現細菌のMICは*S. aureus*の3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の1株を除いて他の4株はいずれも25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。

なお、治験担当医師の判定した臨床効果(有効率)は、

Table 19. Intent-to-treat analysis of clinical efficacy assessed by the physician in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Efficacy rate (%)	Statistical test
Gatifloxacin	124	70 (56.5)	35 (28.2)	4 (3.2)	3 (2.4)	12 (9.7)	84.7	Wilcoxon P=0.396
Levofloxacin	124	67 (54.0)	25 (20.2)	3 (2.4)	15 (12.1)	14 (11.3)	74.2	χ^2 test P=0.041

Efficacy rate (%): (Excellent + Good)/No. of patients \times 100

GFLX群93.8%, LVFX群86.7%でUTI薬効評価基準により判定した場合と同様であった。全248症例の臨床効果についてintent to treat解析しても同様の傾向であった (Table 19)。

4. 安全性について

副作用の発現頻度に関しては両群間に有意差を認めず、GFLX群における発現率は7.3%で、いずれの副作用も重篤なものではなく、投薬中に消失するか投薬中止または処置により消失した。この発現率は用量設定試験⁹⁾における3.5% (142例中5例) および内科など他科領域の試験結果を含めた中間的な集計成績¹⁰⁾における3.5% (1,583例中55例) より高かったが、副作用の内容は消化器症状が主であることに変わりなかった。この中間的な集計成績において光線過敏症は認められておらず、さらに今回の検討においても光線過敏症は認められなかった。この成績はGFLXの光に対する安定性の向上を反映しているものと推察される。LVFXに関して、今回の試験では消化器症状を中心に7.3%で副作用が発現したが、いずれの症状も軽度であり、光線過敏症も認められなかった。7.3%の発現率は、すでに報告されている泌尿器科領域における二重盲検試験¹⁰⁾での0%、臨床用量検討試験²⁰⁾での0.7%、一般臨床試験²¹⁾での3.0%に比べて高い発現率であった。

また臨床検査値異常に関しても両群間に有意差を認めなかった。GFLX群における発現率は5.4%で、用量設定試験⁹⁾における発現率3.0% (133例中4例) より高かったが、内容的には肝機能系の異常がほとんどで違いはなかった。なお、LVFX群に、投薬後の検査日ずれのため評価対象から除いたが、好酸球増多 (1.9%→5.5%) を認め、薬剤との関係に関係あるかも知れないと判定されている症例が1例存在した。本症例は投薬後の検査が3日ずれているうえ、パニペナムを4日間点滴静注後の検査値のため評価は不適当と判断した。

副作用と臨床検査値異常の発現をもとに判定した概括安全度に関しても両群間に有意差を認めず、GFLXの200 mg 1日2回投薬は安全性の面でも問題はないものと考えられた。

5. 有用性について

臨床効果と安全性を勘案して治験担当医師が判定した有用性の平均スコアはGFLX群で83.7, LVFX群で77.6であり、両群間に有意差を認めなかった。

以上のことから、GFLXは複雑性尿路感染症の治療においてLVFXと同等の臨床効果と安全性が得られる薬剤で、高い有用性が期待できると考えられた。

謝辞

本研究に参加された研究施設および治験担当医師を以下に示し、深甚なる謝意を表します。また、今回の試験において尿路感染症に対する抗菌薬の薬効評価の日欧米間ハーモナイゼーションの一環として、膿尿の測定法で

尿沈渣中白血球数 (/hpf) と原尿中白血球数 (/mm³) の相関を別途検討するため、尿沈渣法と共にチャンパー法による原尿中白血球数の測定を参加共同研究施設にお願いした。この成績はUTI薬効評価基準 (第4版暫定案)²⁰⁾を作成する上でおいに利用させていただいた。ここに深甚なる感謝の意を表します。

本研究に参加された施設および担当医師 (敬称略)

函館五稜郭病院泌尿器科: 高木良雄, 柳瀬雅裕

札幌医科大学附属病院泌尿器科: 廣瀬崇興

NTT札幌病院泌尿器科: 酒井 茂

東海大学医学部附属東京病院泌尿器科: 稲土博右

練馬総合病院泌尿器科: 西澤和亮

東京大学医学部附属病院泌尿器科: 黒岡雄二

東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科: 後藤博一

東京共済病院泌尿器科: 斎藤 功

東京都立府中病院泌尿器科: 押 正也

武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤 博

国立国際医療センター泌尿器科: 岸 洋一

平塚市民病院泌尿器科: 鈴木恵三

東海大学医学部附属病院泌尿器科: 恩田 一

富士市立中央病院泌尿器科: 清田 浩

福井医科大学附属病院泌尿器科: 村中幸二

岐阜市民病院泌尿器科: 土井達朗

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科: 高橋義人

総合病院静岡赤十字病院泌尿器科: 置塩則彦

浜松医科大学附属病院泌尿器科: 鈴木和雄

聖隷三方原病院泌尿器科: 畑 昌宏

焼津市立総合病院泌尿器科: 太田信隆

藤田保健衛生大学病院泌尿器科: 柳岡正範

長浜赤十字病院泌尿器科: 原田吉将, 鄭 漢彬

淀川キリスト教病院泌尿器科: 羽間 稔, 柯 昭仁

神戸大学医学部附属病院泌尿器科: 松井 隆

西脇市立西脇病院泌尿器科: 片岡頌雄

兵庫県立柏原病院泌尿器科: 中村一郎

鳥取市立病院泌尿器科: 早田俊司

岡山大学医学部附属病院泌尿器科: 小野憲昭

岡山赤十字病院泌尿器科: 近藤捷嘉, 大橋輝久

笠岡市立市民病院泌尿器科: 岸 幹雄

総合病院津山中央病院泌尿器科: 赤枝輝明

尾道市立市民病院泌尿器科: 山田大介

三原赤十字病院泌尿器科: 西谷嘉夫

広島赤十字・原爆病院泌尿器科: 宮崎徳義

徳島大学医学部附属病院泌尿器科: 菅 政治

高松赤十字病院泌尿器科: 湯浅 誠

十全総合病院泌尿器科: 宇埜 智

近森病院泌尿器科: 安田雅春

高知医科大学医学部附属病院泌尿器科: 谷村正信

九州労災病院泌尿器科: 伊東健治

原三信病院泌尿器科: 山口秋人, 岩川愛一郎

九州大学医学部附属病院泌尿器科: 松本哲朗, 久保周太
 佐賀県立病院好生館泌尿器科: 萱島恒善
 鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科: 川原元司, 川原和也, 後藤俊弘, 久保博幸, 山内大司, 中目康彦
 曾於郡医師会立病院泌尿器科: 江田晋一
 垂水市立医療センター垂水中央病院泌尿器科: 北川敏博

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 3) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 4) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
- 5) Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in-vitro and in-vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- 6) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 7) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモットおよびマウスにおける光毒性。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 8) 河田幸道, 熊本悦明, 廣瀬崇興, 他: 複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin の用量設定試験。日治療誌 47(S-2): 438~451, 1999
- 9) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準(第3版)。*Chemotherapy* 34: 401~441, 1986
- 10) 河田幸道, 熊本悦明, 阿曾佳郎, 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
- 11) 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
- 12) 国井乙彦・副作用判定基準検討委員会: 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。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 13) 新医薬品統計解析指針検討会: 臨床試験の統計解析に関するガイドライン。新薬臨床評価ガイドライン(日本公定書協会編), p.87~91, 薬事日報社, 東京, 1995
- 14) Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K, et al.: Antibacterial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG 5501, BMS-206584), a newly developed fluoroquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant mutants and *norA* transformant of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1917~1922, 1998
- 15) Takei M, Fukuda H, Yasue T, et al.: Inhibitory activities of gatifloxacin (AM-1155), a newly developed fluoroquinolone, against bacterial and mammalian type II topoisomerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2678~2681, 1998
- 16) 国井乙彦: シンポジウム AM-1155 の基礎及び臨床評価, VII. 安全性。第43回日本化学療法学会総会, 東京, 1995(演)
- 17) 河田幸道, 熊本悦明, 土田正義, 他: 複雑性尿路感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と norfloxacin の比較検討。 *Chemotherapy* 37: 646~669, 1989
- 18) 河田幸道, 熊本悦明, 折笠精一, 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
- 19) 河田幸道, 西浦常雄: 複雑性尿路感染症における病態と薬効の関係について。日泌尿会誌 70: 523~533, 1979
- 20) 河田幸道, 熊本悦明, 阿曾佳郎, 他: 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin の臨床用量の検討。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 210~229, 1992
- 21) 坂 義人, 他 (22施設及び関連施設): 泌尿器科領域感染症に対する DR-3355 の臨床的検討。第39回日本化学療法学会総会, 演題要旨集, no.80, 千葉, 1991
- 22) UTI Subcommittee of the Clinical Evaluation Guidelines Committee, Japan Society of Chemotherapy (Chairman: Kawada Y): Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Antimicrobial Agents on Urinary Tract Infection (Draft Fourth Edition). *Japan J. Antibiotics* 50: 533~578, 1997

Comparative study on gatifloxacin and levofloxacin in complicated urinary tract infections

Yukimichi Kawada¹⁾, Yoshihito Ban¹⁾, Yoshiaki Kumamoto²⁾, Takaoki Hirose²⁾, Kazuki Kawabe³⁾, Masaya Oshi³⁾, Yukihiko Oishi⁴⁾, Shoichi Onodera⁴⁾, Isao Saito⁵⁾, Nobuo Kawamura⁶⁾, Keizo Suzuki⁷⁾, Kimio Fujita⁸⁾, Yorio Naide⁹⁾, Kenichiro Okada¹⁰⁾, Sadao Kamidono¹¹⁾, Takashi Matsui¹¹⁾, Hiroyuki Ohmori¹²⁾, Noriaki Ono¹²⁾, Susumu Kagawa¹³⁾, Yukitoshi Fujita¹⁴⁾, Joichi Kumazawa¹⁵⁾, Tetsuro Matsumoto¹⁵⁾, Yoshitada Ohi¹⁶⁾, Motoshi Kawahara¹⁶⁾, Kunitomo Watanabe¹⁷⁾, Mitsuyoshi Nakashima¹⁸⁾ and Kyoichi Ohashi¹⁹⁾

- ¹⁾Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan
- ²⁾Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine
- ³⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
- ⁴⁾Department of Urology, The Jikei University School of Medicine
- ⁵⁾Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital
- ⁶⁾Department of Urology, School of Medicine, Tokai University
- ⁷⁾Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
- ⁸⁾Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine
- ⁹⁾Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine
- ¹⁰⁾Department of Urology, Fukui Medical School
- ¹¹⁾Department of Urology, Kobe University School of Medicine
- ¹²⁾Department of Urology, Okayama University, Medical School
- ¹³⁾Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima
- ¹⁴⁾Department of Urology, Kochi Medical School
- ¹⁵⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
- ¹⁶⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
- ¹⁷⁾Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine
- ¹⁸⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
- ¹⁹⁾Department of Clinical Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

To objectively evaluate the clinical value of gatifloxacin (GFLX), a new 8-methoxyquinolone derivative, in the treatment of complicated urinary tract infections, we performed a prospective randomized double-blind comparative study using levofloxacin (LVFX) as a control drug. Only patients without indwelling catheters, who had at least 5 WBCs/hpf pyuria, at least 10^4 CFU/mL bacteriuria, and an identifiable underlying urinary tract disease were admitted to the study. Patients were randomly assigned to receive either 200 mg of GFLX b.i.d. or 100 mg of LVFX t.i.d. for 7 days. The criteria of the Japanese UTI Committee were used to evaluate clinical efficacy in a total of 248 patients: 97 patients in the GFLX group and 98 patients in the LVFX group. There were no significant differences in the background characteristics of the patients in these two groups. Excellent and moderate responses were obtained in 93.8% of the 97 patients who received GFLX and in 86.7% of the 98 patients who received LVFX. This difference was not statistically significant, and the clinical equivalence of GFLX to LVFX was verified (as $\Delta=10\%$). The overall bacteriological eradication rate was 93.2% of 148 strains in the GFLX group and 91.2% of 147 strains in the LVFX group, with no significant difference. The number of strains appearing after treatment was 8 (in 8 patients, 8.2%) in the GFLX group and 16 (in 14 patients, 14.3%) in the LVFX group, with no significant difference. The incidence of clinical adverse reactions was 7.3% for both of GFLX and LVFX, and the incidence of laboratory adverse reactions was 5.4% for GFLX and 3.6% for LVFX, the differences not being statistically significant. None of the adverse reaction findings were serious. Nor were there any significant differences between the two groups in overall safety rating or clinical value. Based on the results of this study, we conclude that GFLX (200 mg b.i.d.) is as useful as LVFX (100 mg t.i.d.) for the treatment of complicated urinary tract infections.