

泌尿器科領域感染症に対する gatifloxacin の後期第Ⅱ相臨床試験

河田幸道¹⁾ * · 熊本悦明²⁾ · 折笠精一³⁾ · 町田豊平⁴⁾ · 斎藤 功⁵⁾ · 鈴木恵三⁶⁾ ·
鈴木和雄⁷⁾ · 名出頼男⁸⁾ · 守殿貞夫⁹⁾ · 大森弘之¹⁰⁾ · 大井好忠¹¹⁾

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⁾ 東北大学医学部泌尿器科学教室

⁴⁾ 東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

⁵⁾ 東京共済病院泌尿器科

⁶⁾ 平塚市民病院泌尿器科

⁷⁾ 浜松医科大学泌尿器科学教室

⁸⁾ 藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

⁹⁾ 神戸大学医学部泌尿器科学教室

¹⁰⁾ 岡山大学医学部泌尿器科学教室

¹¹⁾ 鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

* 治験総括医師, 論文執筆者

フルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の尿路・性器感染症に対する臨床効果, 安全性および男性性器における体内動態を検討する目的で, 多施設共同研究により一般臨床試験を実施した。

対象は急性単純性膀胱炎, 急性単純性腎盂腎炎, 複雑性尿路感染症, 尿道炎, 前立腺炎, 精巣上体炎の患者で, GFLX を1回100mg~300mg, 原則として1日1~2回(1日量として150mg~400mg), 3~14日間投薬した。体内動態については, 外科的処置等により男性生殖器系組織および血液の採取可能な患者で検討し, 以下の成績を得た。

1. 単純性尿路感染症に対して, 担当医判定による臨床効果は96.6% (28/29例) の有効率であった。また, UTI薬効評価基準による急性単純性膀胱炎19例, 急性単純性腎盂腎炎2例の合わせた総合臨床効果の有効率および原因菌の消失率は, それぞれ100% (21/21例) および100% (33/33株) であった。

2. 複雑性尿路感染症に対して, 担当医判定による臨床効果は68.8% (22/32例) の有効率であった。また, UTI薬効評価基準による総合臨床効果の有効率および原因菌の消失率は, それぞれ70.0% (21/30例) および87.7% (50/57株) であった。

3. 性器感染症に対しては, 担当医判定による臨床効果は尿道炎で97.1% (34/35例), 前立腺炎で86.7% (13/15例), 精巣上体炎で87.5% (7/8例) の有効率であった。また, UTI薬効評価基準による総合臨床効果の有効率および原因菌の消失率は, それぞれ淋菌性尿道炎では88.9% (8/9例) と88.9% (8/9株), 非淋菌性クラミジア性尿道炎では100% (10/10例) と100% (10/10株), 慢性前立腺炎では100% (9/9例) と100% (14/14株) であった。

4. 副作用は122例中4例 (3.3%) に認められ, 臨床検査値の異常変動は76例中3例 (3.9%) に認められた。いずれも重篤なものではなく臨床特に関題になるものはなかった。

5. GFLX投薬後1~14時間に採取した前立腺および精巣上体の組織中濃度は対血清比

1.20~3.28で、これら組織への良好な移行性が示唆された。

以上の成績から、GFLXは尿路感染症および男性性器感染症に対して高い有効性と安全性が認められ、男性生殖器組織への薬物移行も良好で、泌尿器科領域の感染症治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : gatifloxacin, 尿路感染症, 性器感染症, 体内動態, 後期第 II 相臨床試験

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は杏林製薬 (株) 中央研究所で開発されたフルオロキノロン系抗菌薬で、グラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌、さらにクラミジア属、マイコプラズマ属にまでおよぶ広範な抗菌スペクトルを有し、既存の本系統の薬剤と比較して特にグラム陽性菌に対する抗菌力が優れている。さらに、各種感染モデル実験においても優れた *in vivo* 効果が認められている¹⁾。同系薬剤で問題となっている光毒性は、動物においては認められておらず²⁾、また毒性試験、一般薬理試験において安全性の面で特に問題がないことが示唆されている。

第 I 相臨床試験の結果、GFLX は 100mg~600mg 単回経口投与で速やかに吸収され、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% 以上が未変化体として尿中に排泄され、安全性でも問題がないことが示唆されている。1992 年 1 月から泌尿器科領域の前期第 II 相臨床試験が実施された結果、主に 1 回 100~200mg を 1 日 2 回の投薬により、単純性尿路感染症 34 例で 100%、複雑性尿路感染症 164 例で 80% 以上の有効率 (UTI 薬効評価基準) が認められ、他の同系薬剤と比較して同程度もしくはそれ以上の効果が得られた。また、安全性においても特に問題となる副作用および臨床検査値異常は認められず、光線過敏症も見られなかった。さらに、前立腺等の男性生殖器組織への良好な移行が認められた³⁾。

そこで、今回我々は、尿路感染症に加えて性器感染症に対する GFLX の臨床効果、安全性ならびに体内動態を検討する目的で一般臨床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。

1. 対象および試験方法

1. 対象疾患および患者条件

本検討では、単純性尿路感染症 (急性単純性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎)、複雑性尿路感染症、尿道炎 (淋菌性、クラミジア性)、前立腺炎および精巣上体炎を対象疾患とした。

患者条件は、16 歳以上、原則 80 歳未満で、感染症状・所見の明確な軽度または中等度の患者とし、性別、入院・外来の別は問わないが確実な経過観察が可能な患者とした。なお、単純性および複雑性尿路感染症については UTI

薬効評価基準 (第 3 版)⁴⁾ の患者条件に、尿道炎および前立腺炎については UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補¹⁾ の患者条件に合致することが望ましいこととした。ただし、次の患者は対象から除外することとした。①キノロン系抗菌薬が無効で、治験薬剤の効果が期待できない患者、②他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者、③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、④他の抗菌薬併用治療を必要とする患者、⑤高度な心、肝、腎機能障害のある患者、⑥てんかん等の痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者、⑦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、⑧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、⑨その他、治験担当医師が不適当と判断した患者。

また、体内動態の検討においては、外科的処置 (手術等) により男性生殖器組織 (前立腺、精巣上体) を、または前立腺マッサージにより前立腺液を血液とともに採取が可能な患者とした。

2. 投与量および投与方法

治験薬剤として 1 錠中に GFLX 無水物として 100mg または 150mg 含有する錠剤を用いた。投薬は、第 I 相臨床試験および前期第 II 相臨床試験における成績から GFLX の有効性および安全性が示唆される範囲として、1 回 100mg、150mg あるいは 200mg を 1 日 1 回または 2 回経口投与することとした。投薬時期は原則として 1 日 1 回の場合は朝食後、1 日 2 回の場合は朝食後と夕食後とし、投薬期間は原則として 3~14 日間としたが、症状の推移により治験担当医師の判断で適宜定めることとした。

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、消炎酵素剤等治験薬剤の薬効評価に影響を及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、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬、テオフィリン製剤の併用を避けることとした。

次のような状況が発生した場合は、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された場合、②重篤な副作用、臨床検査値異常が出現した場合、③合併症が増悪または偶発症 (不慮の事故を含む) が発生した場合

合、④治療方針の変更を必要とした場合、⑤前記①～④以外の理由で試験実施計画書の遵守が不可能になった場合、⑥試験開始後に、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患者または法定代理人など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。

3. 尿中分離菌の同定とMICの測定

細菌学的検査（細菌の分離・同定・菌数測定）は原則として各施設において実施することとしたが、推定起炎菌については可能な限り杏林製薬（株）製剤技術センター微生物研究室に送付し、菌種の同定とMICの測定（集中測定）を行うこととした。ただし、尿検体の場合はdip-slide法（ウリカルト®E使用）による簡易培養を行い、菌数を判定後集中測定施設へ送付してもよいこととした。MICの測定は日本化学療法学会標準法²¹⁾に従い、GFLX, tosylfloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX) について測定した。

4. 有効性の検討

臨床症状の観察および尿検査（鏡検、培養による菌検査）は、原則として単純性尿路感染症の場合は投薬開始日および投薬3日後に、複雑性尿路感染症の場合は投薬開始日および投薬5～7日後に、淋菌性尿道炎および急性前立腺炎の場合は投薬開始日、投薬3日後および7日後に、クラミジア性尿道炎、慢性前立腺炎および精巣上体炎の場合は投薬開始日、投薬7日後および14日後に実施することとした。尿道炎において淋菌の検出は検鏡あるいは培養法等により行い、クラミジアの検出は細胞培養法、Micro Trak™, ChlamydiazymeあるいはIDEIA-クラミジア法等により、また、ウレプラズマの検出は培養法等により行うこととした。また、投薬終了時に臨床効果が有効以上であった症例には、休薬後7日目～28日目頃の来院を促して再発の有無を調査することとした。

治験担当医師は、臨床症状、尿所見の推移、尿中細菌または推定起炎菌の消長をもとに臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階、または「判定不能」に、細菌学的効果を「陰性化」、「減少」、「菌交代」、「不変」の4段階、または「判定不能」に判定することとした。さらに再発については「再発なし」、「再発疑い」、「再発あり」の3段階、または「検討せず」、「判定不能」に判定することとした。なお、治験担当医師による臨床効果の判定が可能であった症例を有効性の評価対象とすることとした。

また、治験担当医師による臨床効果判定とは別に、UTI薬効評価基準（第3版）並びに同基準追補（以下、UTI基準）の条件に合致する症例については、UTI基準による総合臨床効果、細菌学的効果等を判定することとした。

5. 安全性の検討

自・他覚的副作用の検討は、有効性の評価対象から除外された症例を含め、治験担当医師による随伴症状の有無が判定されたすべての症例を評価対象例として行うこととした。臨床検査値に及ぼす影響は、投薬期間の長短を問わず、投薬開始前4日以内および投薬終了後4日以内に臨床検査が行われ、血液一般、肝機能、腎機能に関する項目の少なくとも1項目以上が測定されている症例を評価対象例として検討することとした。ただし、項目不足であっても治験薬剤による異常変動と判定された項目があった場合は評価対象例とすることとした。

随伴症状の程度および臨床検査値異常の採択は、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」¹³⁾ に準じて行い、「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階に判定することとした。さらに、随伴症状および臨床検査値異常についてUTI基準の安全性に関する基準に従って、治験担当医師が治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」または「関係なし」の5段階に判定することとし、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用または治験薬剤による臨床検査値異常とすることとした。

6. 有用性の判定

臨床効果（細菌学的効果を含む）、副作用および臨床検査に及ぼす影響を総合的に勘案し、治験担当医師が治験薬剤の有用性を判定することとした。有用性の評価対象は、有効性および安全性の判定が行われた症例とし、有効性の判定が行われていなくとも副作用または臨床検査値異常が認められた症例は、有用性の評価対象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10cm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。

7. 体内動態の検討

前立腺、精巣上体、前立腺液および血液の採取が可能な患者について、GFLX単回投薬の2～4時間後に検体を採取することとし、GFLXの組織移行性を検討した。なお、採取ポイントは治験担当医師の判断で適宜変更し、また可能な場合適宜追加できることとした。薬物濃度の測定は杏林製薬（株）開発技術センターにおいてHPLC法¹⁴⁾により行った。薬物濃度測定の検出限界は0.01 μg/g or mLであった。

8. 症例の取り扱い

治験実施期間終了後、症例記録記載事項の妥当性および試験実施計画書違反例（不完全例）などの取り扱いは、治験総括医師が検討することとした。

II. 成 績

1. 検討症例

検討された症例は1993年7月から1994年4月の間に全国28の共同研究施設を受診した患者で、本試験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、自由意志による同意を得た。臨床評価のため本試験に組み入れられた症例は128例で、44例が文書（代理人3例含む）、84例が口頭による同意であった。

128例のうち6例（初回以降来院せず4例、重複投薬1例、契約期間を超過した投薬1例）は有効性、副作用、臨床検査値異常および有用性のすべての評価項目の対象症例から除外した。評価項目別の対象症例数および疾患別症例数を Table 1 に示した。

有効性の評価対象症例は完全除外の6例、併用薬違反の1例および判定不能の2例を除く119例で、疾患別では、単純性尿路感染症29例（腎盂腎炎3例、膀胱炎26例）、

複雑性尿路感染症32例（腎盂腎炎5例、膀胱炎27例）、尿道炎35例（淋菌性11例、淋菌・クラミジア性1例、クラミジア性12例、その他非淋菌・非クラミジア性等11例）、前立腺炎15例（慢性14例、慢性の急性増悪1例）、精巣上体炎8例（急性7例、慢性1例）であった。また、UTI基準による判定が可能であった症例数は79例で、単純性尿路感染症21例（腎盂腎炎2例、膀胱炎19例）、複雑性尿路感染症30例、尿道炎19例（淋菌性8例、淋菌・クラミジア性1例、クラミジア性10例）、前立腺炎（慢性）9例であった。

UTI基準における除外・脱落症例の理由を Table 2 に示したが、完全除外とした前述の6例の他に単純性尿路感染症ではUTI基準の患者条件を逸脱した年齢70歳以上、菌数 10^6 CFU/mL未滿の症例が多く、複雑性尿路感染症では尿中に真菌の検出例が、尿道炎では淋菌およびクラミジアの陰性例が、前立腺炎では菌数 10^6 CFU/mL未滿

Table 1. Patients studied

Evaluation items	No. of patients assessed						
	subtotal	uncomplicated UTI	complicated UTI	urethritis	prostatitis	epididymitis	
Clinical efficacy	by doctor in charge	119	29	32	35	15	8
	by UTI criteria*	79	21	30	19	9	
Clinical adverse reactions	122	29	34	35	15	9	
Laboratory adverse reactions	76	19	29	14	10	4	
Clinical value	119	29	32	35	15	8	
Total	128						

*UTI criteria: The criteria of the Japanese UTI Committee

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out from clinical efficacy evaluation assessed by the criteria of the UTI Committee

Reason	No. of patients
Uncomplicated UTI	
bacteriuria less than 10^6 CFU/mL	3
detection of fungi in urine before treatment	1
over 70 years old	2
symptom appeared before 14 days earlier	1
no urine examination after treatment	1
Subtotal	8
Complicated UTI	
detection of fungi in urine before treatment	2
Subtotal	2
Urethritis	
negative pathogens	10
insufficient bacteriological examination	4
delayed examination	2
Subtotal	16
Prostatitis	
bacterial count less than 10^6 CFU/mL	4
underlying disease in urinary tract	1
delayed examination	1
Subtotal	6
Total	32

の症例が多かった。

自・他覚的副作用については、完全除外の6例を除いた122例を評価対象症例とした。臨床検査値異常の評価対象例は完全除外例、投薬前後の臨床検査未実施、検査日ずれの52例を除く76例であった。有用性については完全除外例、有効性の除外例を除く119例を評価対象症例とした。

体内動態は、1993年8月から1994年3月までに、東京共済病院、岐阜大学医学部附属病院、岐阜市民病院、岡山大学医学部附属病院の泌尿器科を受診した患者15例について検討したが、3例が文書、12例が口頭による同意であった。

2. 患者背景および投与量、投薬期間

有効性の評価対象119例の疾患別の性、年齢分布をTable 3に示した。単純性尿路感染症は各年齢層に分布していたが、複雑性尿路感染症は高齢層に偏っていた。一方、尿道炎は若年層に、前立腺炎は中年層に多く、精巣上体炎は若年層と高齢層に分かれていた。

投与量および投薬回数については、1日用量が150mg～400mgの範囲で検討したが、単純性尿路感染症では1回200mg 1日1回投薬、複雑性尿路感染症では1回150mg 1日2回投薬、尿道炎では1回150mgあるいは200mgを1日2回投薬、前立腺炎では1回200mg 1日2回投薬が中心であった。精巣上体炎では1回200mg 1日2回あるいは1回300mg 1日1回投薬が多かった。また、投薬期間は単純性尿路感染症では3日間が多く、複雑性尿路感染症では5または7日間が、尿道炎および精巣上体炎では7または14日間が、前立腺炎では14日間が多かった。

3. 分離菌に対する抗菌力

投薬前の尿中、前立腺液中、尿道分泌物中から分離された細菌に対するGFLX等のMICの成績をTable 4に示した。

グラム陽性菌 (GPB) に対するGFLXのMIC₉₀は、TFLXとは同等ないし2管優れ、CPFX, OFLX, NFLXのそれより1～5管優れていた。一方、グラム陰性菌 (GNB) に対しては、TFLX, CPFX, OFLXとはほぼ同等ないし若干優れ、NFLXより優れていた。単純性尿路感染症および前立腺炎からの分離菌に対するMICはいずれの薬剤でも複雑性尿路感染症の分離菌に対するMICより低かった。

また、尿道炎患者から分離した *Neisseria gonorrhoeae* に対するGFLXのMICは、CPFXと同等でTFLX, OFLX, NFLXより1～4管優れていた。

4. 有効性

1) 単純性尿路感染症に対する効果

担当医師の効果判定 (以下、担当医判定) による臨床効果をTable 5に示したが、急性単純性膀胱炎26例に対して、著効18例、有効7例、やや有効1例で著効と有効を合わせた有効率 (以下、有効率) は96.2%であり、急性単純性腎盂腎炎3例に対しては、著効1例、有効2例であった。投与方法として1回100mgを1日2回 (3例)、1回150mgを1日1回 (5例)、1回200mgを1日1回 (21例) の投薬で検討されたが、1回200mg 1日1回の1例を除きすべて有効以上であった。細菌学的効果では、膀胱炎26例に対して陰性化20例、菌交代4例、判定不能2例で陰性化と菌交代を合わせた菌陰性化率 (以下、菌陰性化率)

Table 3. Age and sex distribution of patients evaluated for clinical efficacy

Diagnosis	Age(yr)/Sex										Total no. of patients								
	16~19		20~29		30~39		40~49		50~59		60~69		70~79		80~85		M	F	(%)
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F					
Uncomplicated UTI	pyelonephritis		2				1										3	3 (2.5)	
	cystitis	2	8	1	2	8	2	2	1								26	26 (21.8)	
	Subtotal	2	10	1	2	9	2	2	1								29	29 (24.4)	
Complicated UTI	pyelonephritis		2		1	1	1										1	4	5 (4.2)
	cystitis				1	1	1	5	5	5	3	7					19	8	27 (22.7)
	Subtotal		2		1	1	2	5	5	5	4	7					20	12	32 (26.9)
Urethritis	gonococcal		8	1	1	1											11		11 (9.2)
	gonococcal /chlamydial			1													1		1 (0.8)
	chlamydial		3	6	2						1						12		12 (10.1)
	others		4	5	2												11		11 (9.2)
	Subtotal		15	13	5	1				1							35		35 (29.4)
Prostatitis		1	2	4	7	1											15		15 (12.6)
Epididymitis	1	4						2	1								8		8 (6.7)
Total no. of patients (%)		1 2	20 12	15 1	10 3	10 9	8 7	7 6	7 1	78 41							78 41		(65.5) (34.5) 119 (100)

Table 4. MICs of gatifloxacin and other fluoroquinolones for clinical isolates

Diagnosis	Isolate	No. of strains	Test drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
				Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Geometric mean MIC
Uncomplicated UTI	GPB*	14	gatifloxacin	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39	0.19
			tosufloxacin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.39	0.15
			ciprofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	1.56	0.58
			ofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13	1.05
			norfloxacin	0.39 ~ 25	3.13	12.5	3.45
	GNB**	24	gatifloxacin	0.0125 ~ 0.39	0.025	0.05	0.035
			tosufloxacin	0.0125 ~ 0.20	0.025	0.05	0.026
			ciprofloxacin	0.0125 ~ 0.20	0.0125	0.025	0.019
			ofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.10	0.10	0.082
			norfloxacin	0.05 ~ 0.39	0.05	0.10	0.073
Complicated UTI	GPB*	25	gatifloxacin	0.10 ~ 12.5	0.39	1.56	0.41
			tosufloxacin	0.05 ~ 25	0.20	6.25	0.38
			ciprofloxacin	0.39 ~ 50	0.78	3.13	1.32
			ofloxacin	0.39 ~ 100	1.56	12.5	2.64
			norfloxacin	0.78 ~ > 100	3.13	25	5.60
	GNB**	32	gatifloxacin	0.025 ~ 50	0.39	25	0.45
			tosufloxacin	0.0125 ~ > 100	0.20	50	0.37
			ciprofloxacin	0.0063 ~ 100	0.10	25	0.25
			ofloxacin	0.05 ~ 100	0.39	50	0.86
			norfloxacin	0.025 ~ > 100	0.20	100	0.90
Urethritis	<i>N. gonorrhoeae</i>	8	gatifloxacin	0.0063 ~ 0.10			0.046
			tosufloxacin	0.0125 ~ 0.78			0.118
			ciprofloxacin	0.0063 ~ 0.20			0.084
			ofloxacin	0.025 ~ 0.39			0.215
			norfloxacin	0.05 ~ 1.56			0.782
Prostatitis	GPB*	13	gatifloxacin	0.05 ~ 1.56	0.20	0.78	0.21
			tosufloxacin	0.025 ~ 3.13	0.20	1.56	0.18
			ciprofloxacin	0.1 ~ 12.5	0.39	3.13	0.57
			ofloxacin	0.20 ~ 6.25	0.78	3.13	0.87
			norfloxacin	0.39 ~ 50	3.13	25	2.96
	GNB**	4	gatifloxacin	0.025 ~ 0.20			0.042
			tosufloxacin	0.0125 ~ 0.78			0.050
			ciprofloxacin	0.0125 ~ 0.78			0.050
			ofloxacin	0.05 ~ 0.78			0.118
			norfloxacin	0.05 ~ 12.5			0.236

*GPB: Gram-positive bacteria, **GNB: Gram-negative bacteria

Table 5. Clinical efficacy in uncomplicated UTI assessed by doctor in charge

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
Pyelonephritis	3	1	2			
Cystitis	26	18	7	1		96.2
Total	29	19	9	1		96.6

*Efficacy rate (%): (Excellent+good)/no. of patients \times 100

は 100% であり、腎盂腎炎 3 例に対しては陰性化 2 例、判定不能 1 例であった。再発の判定は 9 例（膀胱炎 8 例、腎盂腎炎 1 例）で最終投薬後 8 ~ 26 日に行われ、再発なしが 8 例、再発疑いが 1 例（膀胱炎）であり、再発ありはなかった。

UTI 基準による急性単純性膀胱炎に対する総合臨床効果を Table 6 に示したが、19 例中著効 17 例、有効 2 例で有効率は 100% であった。また、急性単純性腎盂腎炎

2 例に対してはいずれも著効であった。膀胱炎に対する総合臨床効果を見ても、1 回 100mg 1 日 2 回が 1 例、1 回 150mg 1 日 1 回が 3 例および 1 回 200mg 1 日 1 回が 15 例で検討されたが、1 回 100mg 1 日 2 回の 1 例および 1 回 200mg 1 日 1 回の 1 例が有効で、残りはすべて著効であった。単純性尿路感染症に対する細菌学的効果は、投薬前に分離された 33 株 (*Escherichia coli* 16 株、*Citrobacter diversus* 1 株、*Klebsiella pneumoniae* subsp.

Table 6. Overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis assessed by the criteria of the UTI Committee

	Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
	Pyuria	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	17	1			1					19(100%)
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		18(94.7%)			1(5.3%)						patient total 19
Effect on pyuria		17(89.5%)			2(10.5%)						
	Excellent	17(89.5%)						overall efficacy rate 19/19(100%)			
	Moderate	2(10.5%)									
	Poor										

Table 7. Clinical efficacy in complicated UTI assessed by doctor in charge

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
Pyelonephritis	5	1	2		2	
Cystitis	27	12	7	6	2	70.4
Total	32	13	9	6	4	68.8

* Efficacy rate (%) : (Excellent+good)/no. of patients × 100

Table 8. Overall clinical efficacy in complicated UTI assessed by the criteria of the UTI Committee

		Pyuria			Effect on bacteriuria
		cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	14	3	4	21(70.0%)
	decreased				
	replaced			2	2(6.7%)
	unchanged		3	4	7(23.3%)
Effect on pyuria		14(46.7)	6(20.0)	10(33.3)	patient total 30
	Excellent	14(46.7)			overall efficacy rate 21/30(70.0%)
	Moderate	7(23.3)			
	Poor	9(30.0)			

pneumoniae 2株, *Staphylococcus saprophyticus* 2株, 他のGPB12株)はすべて消失し, MICが測定できた29株はすべてMIC 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。投薬後出現細菌は21例中膀胱炎の1例(4.8%)に*Candida albicans* 1株が認められた。

2) 複雑性尿路感染症に対する効果

担当医判定による臨床効果は, 複雑性尿路感染症全体では32例中著効13例, 有効9例, やや有効6例, 無効4例で, 有効率は68.8%であった(Table 7)。疾患別にみると, 腎盂腎炎5例に対して著効1例, 有効2例で有効以上は5例中3例であり, 膀胱炎27例に対して著効

12例, 有効7例で有効率は70.4%であった。投与方法としては1回150mgを1日2回が19例と多く, 有効率は73.7%(14/19)であった。その他の1回100mg1日2回は3/5例, 1回200mg1日1回は4/4例, 1回200mg1日2回は1/4例が有効以上であった。細菌学的効果は, 32例中陰性化20例, 減少2例, 菌交代5例, 不変5例であり, 菌陰性化率は78.1%(25/32例)であった。再発の判定は10例で最終投薬後8~24日に行われ, 全例再発なしであった。

UTI基準による総合臨床効果はTable 8に示したように, 30例において著効14例, 有効7例, 無効9例で有

効率は70.0%であった。UTI疾患病態群別では (Table 9) 単独菌感染の1群, 3群, 4群を合わせた有効率は71.4%, 複数菌感染の5群と6群を合わせた有効率は68.8%であった。細菌学的効果は, 投薬前に分離された57株中50株が消失して菌消失率は87.7%であった。菌種別には *Enterococcus faecalis* 12株を含めGPBの25株はすべて消失し, GNBの32株では *Serratia marcescens* の2/3株 *Pseudomonas aeruginosa* の4/8株, *Alcaligenes xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* の1株を除き25株が消失

し, 菌消失率は78.1%であった。このうちMICが測定できた56株についてみると, MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の50株では3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の *P. aeruginosa* 1株を除いてすべての株が消失したのに対して, 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では6株中1株のみの消失であった (Table 10)。投薬後出現細菌は30例中の3例 (10.0%) に4株が認められ, coagulase-negative staphylococci, α -streptococci, *Alcaligenes faecalis* および真菌が各1株であった。真菌を除く出現細菌3株のMICはそれぞれ100, 12.5, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

Table 9. Overall clinical efficacy in complicated UTI assessed by the criteria of the UTI Committee classified by type of infection

Type of infection (group)	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate* (%)	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1		1		
	group 3 (upper UTI)	1		1		
	group 4 (lower UTI)	12	8	1	3	75.0
Subtotal	14	8	2	4	71.4	
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2		2		
	group 6 (no indwelling catheter)	14	6	3	5	64.3
	Subtotal	16	6	5	5	68.8
Total	30	14	7	9	70.0	

* Efficacy rate (%) : (Excellent+moderate)/no. of patients \times 100

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI assessed by the criteria of the UTI Committee

Isolate	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (inoculum size : 10^6 CFU/ mL)													Not done	Total no. of strains (eradication rate %) a)	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100			
GPB ^{b)}	<i>S. aureus</i>			1/1	1/1											2/2
	<i>S. epidermidis</i>			1/1	1/1											2/2
	<i>Staphylococcus</i> spp.			1/1	2/2		1/1			1/1						5/5
	<i>S. agalactiae</i>				2/2											2/2
	<i>E. faecalis</i>					7/7	3/3	1/1			1/1					12/12 (100)
	GPC ^{d)}				2/2											2/2
Subtotal			3/3	8/8	7/7	4/4	1/1		1/1	1/1					25/25 (100)	
GNB ^{c)}	<i>E. coli</i>	5/5	2/2	1/1			1/1									9/9
	<i>C. freundii</i>	1/1														1/1
	<i>Klebsiella</i> spp.		1/1	1/1												2/2
	<i>S. marcescens</i>					1/1						0/2				1/3
	<i>P. mirabilis</i>						1/1									1/1
	<i>P. vulgaris</i>				1/1											1/1
	<i>M. morgani</i>					2/2										2/2
	<i>P. rettgeri</i>						1/1									1/1
	<i>P. aeruginosa</i>					2/2		1/1	0/1			0/1	1/2		0/1	4/8
	<i>A. baumannii</i>		2/2													2/2
<i>A. xylosoxidans</i>											0/1				0/1	
<i>F. odoratum</i>							1/1								1/1	
Subtotal	6/6	5/5	2/2	1/1	5/5	3/3	2/2	0/1			0/3	1/3		0/1	25/32 (78.1)	
Total	6/6	5/5	5/5	9/9	12/12	7/7	3/3	0/1	1/1	1/1	0/3	1/3		0/1	50/57 (87.7)	

a) Eradication rate : No. of strains eradicated/no. of strains isolated \times 100,

b) GPB : Gram-positive bacteria, c) GNB : Gram-negative bacteria, d) GPC : Gram-positive cocci

3) 尿道炎に対する効果

担当医判定による臨床効果は Table 11 に示したが、35 例に対して著効 20 例、有効 14 例、やや有効 1 例で有効率は 97.1% であり、診断名別では淋菌性 (11 例)、淋菌・クラミジア性 (1 例) およびクラミジア性 (12 例) で 100%、その他 (非淋菌・非クラミジア性等 11 例) で 90.9% の有効率であった。投与方法としては 1 回 150mg あるいは 200mg の 1 日 2 回投薬を中心に検討したが、それぞれ有効率は 100% (13/13) および 91.7% (11/12) といずれの用量でも良好な有効率を示した。その他の 1 回 100mg 1 日 2 回の 1 例、1 回 200mg あるいは 300mg 1 日 1 回のそれぞれ 4 例と 5 例は、すべて有効以上であった。再発の判定は 9 例で最終投薬後 7~21 日に行われ、すべて再発なしであった。

UTI 基準による総合臨床効果判定は淋菌、クラミジアの混合感染を淋菌性に含め Table 12 に示したが、淋菌性 9 例、非淋菌性クラミジア性 10 例であった。淋菌性尿道炎に対する総合臨床効果は、3 日後判定で著効 4 例、7 日後判定では著効 5 例、有効 1 例、無効 1 例で、累積

した最終の総合臨床効果は著効 7 例、有効 1 例、無効 1 例であり、9 例中 8 例が有効以上であった。なお、無効の 1 例は 7 日後の判定時において *N. gonorrhoeae* が存続していた症例であるが、さらに 7 日間の投薬により *N. gonorrhoeae* は消失し 14 日後では著効と判定された。他の 8 例では 7 日後までに *N. gonorrhoeae* の消失が認められた。また、クラミジアを合併していた症例では、3 日後に *Chlamydia trachomatis* は消失した。非淋菌性クラミジア性尿道炎に対する総合臨床効果は 7 日後で著効 7 例、有効 3 例、14 日後で著効 6 例で、累積した最終総合臨床効果は著効 9 例、有効 1 例であり、有効率は 100% であった。これらの症例では *C. trachomatis* は全例において消失が認められた。また、クラミジア性尿道炎における 1 例で *Ureaplasma urealyticum* も投薬前に検出されたが、7 日後には消失し著効であった。

4) 前立腺炎に対する効果

担当医判定による臨床効果は、15 例に対して著効 1 例、有効 12 例、やや有効 2 例で、有効率は 86.7% であった (Table 13)。投与方法としては大部分が 1 回 200mg を 1 日

Table 11. Clinical efficacy in urethritis assessed by doctor in charge

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
Gonococcal	11	8	3			100
Gonococcal / chlamydial	1		1			
Chlamydial	12	7	5			100
Others	11	5	5	1		90.9
Total	35	20	14	1		97.1

* Efficacy rate (%) : (Excellent+good)/no. of patients × 100

Table 12. Overall clinical efficacy in urethritis assessed by the criteria of the UTI Committee

Type of urethritis	No. of patients	Evaluation at	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate* (%)
Gonococcal	9	Day 3	4			
		Day 7	5	1	1	
		Cumulative	7	1	1	8/9(88.9%)
Chlamydial	10	Day 7	7	3		
		Day 14	6			
		Cumulative	9	1		10/10(100%)

* Efficacy rate (%) : (Excellent+moderate)/no. of patients × 100

Table 13. Clinical efficacy in prostatitis assessed by doctor in charge

Type of disease	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
Chronic prostatitis	14	1	11	2		85.7
Acute exacerbation of chronic prostatitis	1		1			
Total	15	1	12	2		86.7

* Efficacy rate (%) : (Excellent+good)/no. of patients × 100

2回であり、有効率は90.9% (10/11)であった。その他の1回200mg1日1回の3例はすべて有効以上、1回300mg1日1回の1例はやや有効であった。細菌学的効果は陰性化10例、減少1例、判定不能4例であり、菌陰性化率90.9%であった。再発の判定は7例で最終投薬後8~30日に行われ、再発なし3例、再発疑い3例、再発あり1例であった。

UTI基準による総合臨床効果判定の9例はすべて慢性前立腺炎で、Table 14に示すように著効1例、有効8例ですべて有効以上であった。細菌学的効果は、投薬前に分離されたGPB10株、GNB4株の計14株はすべて消失し、そのMICはすべて1.56 µg/mL以下であった。

5) 精巣上体炎に対する効果

担当医判定による臨床効果は、8例に対して7日後判定で著効4例、有効3例、やや有効1例、14日後判定で著

効3例、有効1例であり、累積最終判定は著効5例、有効2例、やや有効1例であった (Table 15)。投与方法では1回200mg1日2回投薬で3例すべて有効以上であり、1回300mg1日1回投薬の2例、1回200mg1日1回投薬および1回100mg1日2回投薬の各1例も有効以上であった。しかし、1回100mg1日3回投薬の1例のみがやや有効であった。

5. 安全性

1) 副作用

自・他覚的副作用はTable 16に示したが、122例中4例 (3.3%) に5件認められた。副作用の内容は胃部不快感2例、胃部不快感・嘔気1例、不眠1例で、いずれの症状も軽度または中等度で投薬は継続され、投薬中あるいは投薬終了後に消失した。

Table 14. Overall clinical efficacy in chronic prostatitis assessed by the criteria of the UTI Committee

		WBC			Effect on bacteria
		cleared	decreased	unchanged	
Bacteria	eliminated	1	1	7	9(100%)
	decreased				
	replaced				
	unchanged				
Effect on WBC		1(11.1%)	1(11.1%)	7(77.8%)	patient total 9
	Excellent	1(11.1%)		overall efficacy rate 9/9(100%)	
	Moderate	8(88.9%)			
	Poor				

Table 15. Clinical efficacy in epididymitis assessed by doctor in charge

Day of evaluation	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor
Day 7	8	4	3	1	
Day 14	4	3	1		
Cumulative	8	5	2	1	

Table 16. Clinical adverse reactions

Dose	Sex	Age (yr)	Type of reaction	Day of appearance*	Administration of test drug	Treatment	Day of disappearance*	Severity of reaction	Relationship to test drug	Incidence (%)
100mg × 2 × 5days	F	71	stomach discomfort	1	continued	commercial medicine for stomach	3	slight	possible	
150mg × 2 × 14days	M	23	insomnia	2	continued	none	6	slight	possible	
200mg × 2 × 14days	M	37	stomach discomfort, nausea	1	continued	anti-ulcer agent	7	moderate	probable	4/122 (3.3)
200mg × 2 × 14days	M	36	stomach discomfort	7	continued	none	16	slight	possible	

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

2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常はTable 17に示したとおり76例について検討され、S-GOT・S-GPT上昇2例と尿蛋白陽性1例の計3例(3.9%)に認められた。これらの異常変動はほとんどが軽度であり、追跡調査されたS-GOT・S-GPT上昇1例と尿蛋白陽性1例では正常値または投薬前値に復していた。

6. 有用性

疾患別の有用性スコアはTable 18に示したように分布し、その中央値は単純性尿路感染症で96、複雑性尿路感染症で79、尿道炎で86、前立腺炎で82、精巣上体炎で90.5であった。

7. 体内動態の検討

体内動態の検討のために本試験に組み入れられた症例は、前立腺組織12例、前立腺液1例、精巣上体組織2例の計15例であった。そのうち精巣上体組織への移行を検討し

た1例は、十分な量の組織が採取できず薬物濃度の測定は行わなかった。また、前立腺組織採取の前に本薬剤が連続投薬されていた1例は評価から除いた。

150mgまたは200mgを単回投薬後の組織濃度をTable 19に示した。前立腺組織へは投薬後1~14時間で対血清比1.20~3.28、前立腺液へは4時間後で対血清比0.62、精巣上体組織へは3時間後で対血清比2.86の移行が認められた。

III. 考 察

GFLXは、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、尿中への移行性も良好であることから、尿路感染症への有効性が期待でき、すでに泌尿器科領域の前期第II相臨床試験が実施されている。その結果⁶⁾、単純性および複雑性尿路感染症に対する有効性および安全

Table 17. Laboratory adverse reactions

Dose	Sex	Age(yr)	Items and changes of abnormal values	Relationship to test drug	Incidence (%)
200mg × 1 × 3days	F	57	proteinuria (±→++→-*)	possible	
200mg × 2 × 14days	M	51	S-GOT(29→27→45→32*) S-GPT(41→37→72→40*)	possible possible	3/76 (3.9)
200mg × 2 → 100mg × 2 × 7days × 7days	M	25	S-GOT(30→38→59) S-GPT(55→87→158)	possible possible	

*Follow-up result

Table 18. Clinical values assessed by doctor in charge

Diagnosis	No. of patients	Clinical value score					median
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0	
Uncomplicated UTI	29	21	8				96
Complicated UTI	32	16	10	1	3	2	79
Urethritis	35	24	10	1			86
Prostatitis	15	9	4	2			82
Epididymitis	8	6	1	1			90.5

Table 19. Tissue and serum concentrations of gatifloxacin

Patient No.	Age (yr)	Dose	Sampling time(h)	Tissue sample	Concentration		Ratio (tissue/serum)
					tissue (μg/g or mL)	serum (μg/mL)	
1	70	200mg	1	prostate	0.10	0.05	2.00
2	62	200mg	1		0.18	0.10	1.80
3	69	200mg	2		3.97	1.39	2.86
4	62	200mg	2		0.68	0.34	2.00
5	59	200mg	3		2.24	1.33	1.68
6	51	200mg	3		1.94	1.29	1.50
7	72	200mg	4.5		2.40	1.71	1.40
8	72	200mg	6		2.21	1.19	1.86
9	59	200mg	6		2.62	0.97	2.70
10	67	200mg	12.5		3.61	1.10	3.28
11	75	200mg	14		0.91	0.76	1.20
1	40	200mg	4	prostatic fluid	0.66	1.07	0.62
1	68	150mg	3	epididymis	3.26	1.14	2.86

性が確認され、前立腺等の男性生殖器組織への良好な移行が確認されたので、今回、単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症とともに尿道炎（淋菌性、クラミジア性）、前立腺炎、精巣上体炎に対するGFLXの効果を検討し、またGFLXの男性生殖器組織への移行性について検討した。

1. 臨床分離株のMIC

単純性および複雑性尿路感染症患者の尿中から分離された細菌に対するGFLXのMICは、GPBに対してはフルオロキノロン系抗菌薬の中で抗菌力が強いとされているTFLX、CPFEXと同等かやや優れ、OFLXやNFLXより明らかに優れていた。これらは前期第Ⅱ相臨床試験の成績と同様であった。また、淋菌性尿道炎患者から分離された*N. gonorrhoeae*では、NFLXに対する低感受性株がみられたが、GFLXのMICはいずれも0.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、優れた抗菌力が認められた。前立腺炎患者から分離した細菌に対するMICは尿路感染症の単純性と複雑性の中間的な成績であった。

2. 臨床効果

今回の検討で得られた単純性尿路感染症に対する臨床効果は、担当医判定で急性単純性腎盂腎炎は3例とも有効以上、急性単純性膀胱炎96.2% (25/26例)の有効率であり、UTI基準により判定できた腎盂腎炎2例、膀胱炎19例の総合臨床効果は100%の有効率であった。細菌学的にも投薬前の分離菌はすべて消失しており、また、再発も9例中1例に再発が疑われたのみで単純性尿路感染症に対するGFLXの高い有効性が確認された。これらの成績は前期第Ⅱ相臨床試験の結果と同様であった。投与量についてみると、前期第Ⅱ相臨床試験において1回100mg1日1回投薬でUTI基準による評価は4例全例が著効であり、今回の1回150mgあるいは200mgの1日1回投薬の成績を考慮すると単純性尿路感染症に対しては1回100~200mgの1日1回投薬でもほぼ十分な効果が期待できると考えられた。

複雑性尿路感染症に対しては、担当医判定の臨床効果は68.8% (22/32例)、UTI基準による総合臨床効果は70.0% (21/30例)の有効率で、前期第Ⅱ相臨床試験の成績（それぞれ80.2%、84.1%）に比べ低い有効率であった。今回の成績で有効率が低かった理由は、カテーテル留置症例を対象に含めたこと、複数菌感染例の頻度が高かったこと、投与前の尿中分離菌の分布で*E. coli*が少なく*P. aeruginosa*が多かったことが考えられた。また、投薬前の分離菌のMICには大きな差はなく、UTI基準による菌消失率は87.7%で、前期第Ⅱ相臨床試験の成績（86.2%）と差がなかったことから、頻度の高かった複数菌感染例において低感受性株（MIC $\geq 25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）のみが除菌されず存続した例が多かったためと考えられた。存続した低感受性株は主に*P. aeruginosa*と*S. marcescens*であった。複雑性尿路感染症患者からの分離菌のMIC別の

菌消失をみると、MICが12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下である50株中消失しなかったのは1株のみであるのに対して、MICが25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株では6株中1株が消失したのに過ぎなかった。したがって、MICが25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す株は臨床的な耐性株と考えられた。今回、複雑性尿路感染症に対しては、1回150mg1日2回投薬を中心に検討したが、有効率がやや低く、増量も考慮する必要がある。

尿道炎においては、担当医判定では淋菌性およびクラミジア性の尿道炎に対しては100%の有効率で、これら以外のいわゆる非淋菌性非クラミジア性尿道炎では11例中1例のみがやや有効であった。UTI基準によって判定できた淋菌性9例の累積した最終（3日後あるいは7日後判定）の臨床効果は8例が有効以上であり、1例を除いて菌の消失が認められた。なお、この1例も引き続き14日まで投薬したところ著効となったが、投与前に分離した株のMICは0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。近年、キノロン耐性の*N. gonorrhoeae*が問題となってきているが、*N. gonorrhoeae*に対するGFLXの抗菌力はCPFEXと比べ同等で、またTFLX、OFLX、NFLXより1~4管強く、淋菌性尿道炎に対する臨床効果はこの強い抗菌力を反映していると考えられた。非淋菌性クラミジア性尿道炎10例の累積した最終（7日後あるいは14日後判定）の臨床効果は全例有効以上であった。これら症例では*C. trachomatis*は全例消失し、クラミジアにウレアプラズマを混合感染していた1例も7日後で*U. urealyticum*の消失が認められた。再発の判定は9例で検討できたが、9例とも再発は見られなかった。このように淋菌性およびクラミジア性の尿道炎に対してGFLXの有用性が示唆されたが、淋菌においてはキノロン耐性株が増加傾向にあること、クラミジアは細胞寄生性で再燃に注意を要することから、十分量の抗菌薬を投薬すべきと考える。したがって、尿道炎には1回200mgを1日2回投薬が望ましいと考えられた。

前立腺炎においては、担当医判定による有効率は86.7% (13/15例)で、UTI基準の患者条件に合致した症例は全例慢性前立腺炎であり、9例すべて有効以上であった。投薬前の分離菌はいずれもMIC 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株であり、すべて消失した。再発の調査も明らかに再発と認められたのは7例中1例で、一般に難治性といわれる慢性前立腺炎に対して高い有効性を示した。前立腺組織へのGFLXの良好な移行性と合わせ、前立腺炎に対するGFLXの有用性が期待された。前立腺炎に対する用量としては、今回の臨床成績および前立腺液中GFLX濃度からも1回200mg1日2回が望ましいと考えられた。

精巣上体炎では8例に対して担当医判定による臨床効果が検討され、7例が有効以上、そのうち5例が著効という成績が得られた。しかしながら、今回の検討では起炎菌を検索できた症例がなく、細菌学的効果は検討できなかった。急性精巣上体炎の起炎微生物としてはGNBが主

であり、若年層では *C. trachomatis* の可能性も高いことから¹⁵⁾、精巣上体炎に対する用量としては前立腺炎と同様、1回200mg 1日2回が望ましいと考えられた。なお、精巣上体組織への良好な移行性からも精巣上体炎に対するGFLXの有用性が期待された。

単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症、尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎に対する有用性スコアの中央値は、それぞれ96, 79, 86, 82, 90.5と高値を示し、担当医師の満足感が窺えた。

3. 安全性

自・他覚的副作用は122例中4例(3.3%)に認められ、不眠が1例みられたほかは、胃部不快感、嘔気といった消化器系の症状で、いずれの副作用も重篤なものではなく、投薬を継続できた。不眠および消化器系の症状は類薬で広く知られており¹⁶⁾、本剤に特徴的なものではない。臨床検査値異常変動は76例中3例(3.9%)に認められた。異常変動の内容はS-GOT, S-GPTの肝機能値の上昇が2例と尿蛋白陽性1例で、重篤なものではなく、ほとんどが一過性の変動であった。用量別では、1回200mg 1日2回投薬で消化器系の副作用が2例と肝機能値の異常変動が2例認められ、他の用量に比べやや多かったが臨床的に忍容できるものであった。また、全体の約4割が1日1回投薬であったが、副作用は認められず臨床検査値異常変動が1例にみられたのみであった。副作用および臨床検査値異常の発現率は前期第Ⅱ相臨床試験⁹⁾と同程度であった。その他、フルオロキノロン系抗菌薬の副作用として問題となっている光線過敏症、低血糖や溶血性貧血は認められなかった。

4. 体内動態

前立腺組織への移行は、200mg投薬後1~14時間で検討されたが、いずれも対血清比1以上で良好な移行が認められ、2~12時間位まではほぼ2~4 $\mu\text{g/g}$ の組織濃度を示し、組織内の持続性も良好であった。投薬後2および4時間の組織濃度は、前期第Ⅱ相臨床試験における成績と同等であった。また、前立腺液および精巣上体組織の成績はそれぞれ1例ずつと少なかつたため、前期第Ⅱ相臨床試験の結果と合わせて考察すると、投薬2~4時間後で前立腺液では血清中濃度と同程度の濃度(対血清比0.49~1.35)が得られている。一般的に多くの抗菌薬は前立腺間質へはよく移行するが、前立腺液への移行は悪いとされ、類薬の前立腺組織移行は対血清比で1.1~2.4であるの比べ、前立腺液のそれは0.1~1.4である¹⁵⁾。本剤の前立腺液への移行性は類薬と比べても良い方の部類に入ると思われる。精巣上体組織では合わせて2例の成績ではあるが対血清比2.86, 4.09という高い移行であり、前立腺組織と同程度の移行性と考えられた。

このように、GFLXの前立腺組織、前立腺液、精巣上体組織への移行性からも前立腺炎、精巣上体炎への有効性が示唆される。

以上の成績より、GFLXは単純性および複雑性尿路感染症、淋菌性およびクラミジア性尿道炎に加え、前立腺炎や精巣上体炎の性器感染症においても優れた有効性および良好な組織移行性が確認され、安全性においても特に問題となるものがなかったことから、泌尿器科領域の各種尿路・性器感染症の治療において有用性の高い薬剤であることが示唆された。

謝 辞

本研究に参加された研究施設及び治験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治験担当医師(敬称略)

NTT札幌病院泌尿器科：島村昭吾・酒井 茂・柳瀬雅裕
 東北大学医学部附属病院泌尿器科：豊田精一
 東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科：清田 浩・後藤博一・細部高英
 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科：小野寺昭一
 東京共済病院泌尿器科：斎藤 功・西古 靖
 平塚市民病院泌尿器科：鈴木恵三
 浜松医科大学附属病院泌尿器科：鈴木和雄
 焼津市立総合病院泌尿器科：太田信隆
 聖隷三方原病院泌尿器科：畑 昌弘・福田 健・寺田央巳
 藤田保健衛生大学病院泌尿器科：柳岡正範
 静岡赤十字病院泌尿器科：置塩則彦
 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科：石原 哲・高橋義人
 岐阜市民病院泌尿器科：土井達朗・伊藤康久
 神戸大学医学部附属病院泌尿器科：荒川創一・松井 隆
 末光病院泌尿器科：彦坂幸治
 原泌尿器科病院：原 信二・大前博志・篠崎雅史・石神襄次
 三田・寺杣泌尿器科医院：三田俊彦・寺杣一徳・三田敦子
 中野泌尿器科：中野康治
 明石市立市民病院泌尿器科：大部 亨・山下真寿男
 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：松下全巳
 岡山大学医学部附属病院泌尿器科：公文裕巳・小野憲昭
 福山市市民病院泌尿器科：津川昌也
 鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科：後藤俊弘・川原元司・牧之瀬信一
 今給黎総合病院泌尿器科：川島尚志
 国立指宿病院泌尿器科：江田晋一
 垂水中央病院泌尿器科：北川敏博
 福崎医院泌尿器科：福崎三彦

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) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- 7) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacinのモルモット及びマウスにおける光毒性。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 8) 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
- 9) 河田幸道, 熊本悦明, 折笠精一, 他: 泌尿器科領域感染症に対する gatifloxacin の前期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 47 (S-2): 292~307, 1999
- 10) 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
- 11) UTI研究会 (代表 大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版) 追補。Chemotherapy 39: 894~933, 1991
- 12) 日本化学療法学会: 最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 34: 76~79, 1981
- 13) 国井乙彦 (日本化学療法学会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
- 14) 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 15) 守殿貞夫: 前立腺炎, 精巣上体炎。キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編) p.182~188, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 16) 柴 孝也, 吉田正樹, 松本文夫: キノロン薬の副作用および臨床検査値異常。キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p.315~326, ライフ・サイエンス, 東京, 1991

Clinical Late Phase II Study of Gatifloxacin in Genitourinary Tract Infections

Yukimichi Kawada¹⁾, Yoshiaki Kumamoto²⁾, Seiichi Orikasa³⁾,
Toyohei Machida⁴⁾, Isao Saito⁵⁾, Keizo Suzuki⁶⁾, Kazuo Suzuki⁷⁾,
Yorio Naide⁸⁾, Sadao Kamidono⁹⁾, Hiroyuki Ohmori¹⁰⁾, Yoshitada Ohi¹¹⁾

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, Tohoku University, School of Medicine

⁴⁾ Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

⁵⁾ Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

⁶⁾ Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

⁷⁾ Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

⁸⁾ Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

⁹⁾ Department of Urology, Kobe University School of Medicine

¹⁰⁾ Department of Urology, Okayama University Medical School

¹¹⁾ Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

To evaluate the clinical efficacy, safety, and tissue penetration of gatifloxacin (GFLX) in genitourinary tract infections, we performed a multi-center clinical open study.

Patients with uncomplicated urinary tract infections (acute pyelonephritis and acute cystitis), complicated urinary tract infections, urethritis, prostatitis, and epididymitis were admitted to the study and received 150 mg to 400 mg of GFLX daily for 3 to 14 days. Common dose regimens were 150 mg b.i.d., 200 mg once a day, and 200 mg b.i.d.

Clinical efficacy, assessed by the doctors in charge, was obtained in 96.6% of 29 patients with uncomplicated urinary tract infections (UTI), 68.8% of 32 patients with complicated UTI, 97.1% of 35 patients with urethritis, 86.7% of 15 patients with prostatitis, and 87.5% of 8 patients with epididymitis. Overall clinical efficacy and bacteriological eradication, evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee, were 100% of 21 patients and 100% of 33 strains in uncomplicated UTI; 70.0% of 30 patients, 87.7% of 57 strains in complicated UTI; 88.9% of 9 patients, 88.9% of 9 strains in gonococcal urethritis; 100% of 10 patients, 100% of 10 strains in chlamydial urethritis; and 100% of 9 patients and 100% of 14 strains in chronic prostatitis.

The incidence of clinical adverse reactions was 3.3% (4 in 122 patients) and of laboratory adverse reactions, 3.9% (3 in 76 patients). None of the findings in adverse reactions were serious.

In prostate and epididymis, the concentration ratios of tissue to serum were 1.0 or higher, suggesting good penetration of GFLX into these tissues.

From the results of this study, we conclude that GFLX is well tolerated and effective in the treatment of genitourinary tract infections.