

複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin の用量設定試験

河田幸道^{a) 1)} *・熊本悦明²⁾・廣瀬崇興^{b) 2)}・河邊香月³⁾・押 正也^{b) 3)}・斎藤 功^{b) 4)}・町田豊平⁵⁾・
鈴木恵三⁶⁾・守殿貞夫⁷⁾・荒川創一^{b) 7)}・大森弘之⁸⁾・公文裕巳^{b) 8)}・碓井 亞⁹⁾・熊澤浄一¹⁰⁾・
松本哲朗^{b) 10)}・大井好忠¹¹⁾・渡辺邦友^{d) 12)}・中島光好^{c) 13)}

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⁾ 東京共済病院泌尿器科

⁵⁾ 東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

⁶⁾ 平塚市民病院泌尿器科

⁷⁾ 神戸大学医学部泌尿器科学教室

⁸⁾ 岡山大学医学部泌尿器科学教室

⁹⁾ 広島大学医学部泌尿器科学教室

¹⁰⁾ 九州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

¹²⁾ 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

¹³⁾ 浜松医科大学薬理学教室

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

新しく開発されたフルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の複雑性尿路感染症に対する至適臨床用量を検討する目的で、3用量群の無作為割付けによる二重盲検群間比較試験を行った。

カテーテル非留置の複雑性尿路感染症患者143例を対象として、GFLXの100mg1日2回(L群)、150mg1日2回(M群)、200mg1日2回(H群)をそれぞれ7日間経口投与し、UTI薬効評価基準(第3版)に従って臨床効果を判定し、以下の成績を得た。

1. 有効性の評価対象症例はL群37例、M群39例およびH群37例の計113例で、3群の患者背景に有意差を認めなかった。

2. 総合臨床効果は、L群86.5% (32/37)、M群82.1% (32/39) およびH群94.6% (35/37) の有効率であり、3群に有意差を認めなかった。

3. 細菌学的効果は171株で検討され、菌消失率はL群90.7% (49/54)、M群90.3% (56/62) およびH群96.4% (53/55) であり、3群に有意差を認めなかった。

4. 副作用はL群の2.1% (1/48)、M群の6.5% (3/46) およびH群の2.1% (1/48) に認められたが消化器症状がほとんどで、また臨床検査値異常はL群の4.5% (2/44)、M群の2.2% (1/45) およびH群の2.3% (1/44) に認められたが、いずれも3群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。

5. 有用性スコアの平均値はL群81.2、M群81.5およびH群85.9で、3群に有意差を認めなかった。

以上のように、臨床効果および細菌学的効果において3群に有意差を認めなかったが、H群の有効率および菌消失率が最も高く、安全性においても問題がなかったことから、複雑性尿路感染症に対するGFLXの至適臨床用量は1回200mg1日2回が妥当であると考えられた。

Key words : gatifloxacin, AM-1155, 至適臨床用量, 複雑性尿路感染症

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は杏林製薬(株) 中央研究所で開発された新規のフルオロキノロン系抗菌薬である。

本剤は、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、マイコプラズマ属など特殊菌にまで及ぶ広範な抗菌スペクトルを有しており、*in vitro* 抗菌

力は、従来の本系統の薬剤と比較してほとんどの菌種に対して優れている。さらに、各種感染モデル実験においてもすぐれた *in vivo* 効果が認められている¹⁾。

第I相臨床試験において、本剤100mg~600mgを単回経口投与した後の最高血中濃度は100mg当たり約0.9 µg/mLの割合で用量依存的に上昇し、また、血中半減期は7~8時間で、投薬72時間後までに投与量の80%以上が未変化体として尿中に排泄される⁷⁾。

1992年1月から泌尿器科領域の前期第II相臨床試験が全国規模で実施され、その成績は1日200~400mg、1日2回投薬において、単純性尿路感染症では100%、複雑性尿路感染症では84.1%の有効率であり、他のフルオロキノロン系抗菌薬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、安全性に関しては、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なかった。

以上の成績より、今回我々は尿路感染症に対するGFLXの至適臨床用量を客観的に検討する目的で、複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検群間比較による用量設定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. 対象および試験方法

1. 試験デザイン

GFLXの複雑性尿路感染症に対する至適臨床用量を検討するため、本試験は1日用量200mg(L群)、300mg(M群)および400mg(H群)の3群を用いた二重盲検群間比較による用量設定試験とし、比較対照薬剤は設けなかった。これは、第III相二重盲検比較試験の対照薬剤と想定される ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX), levofloxacin 等については、その有効性および安全性が、多数の二重盲検比較試験および一般臨床試験等の成績¹²⁾から十分に推測できると判断したためである。

また、投与量については、複雑性尿路感染症に対する前期第II相臨床試験の成績において、1回100mg1日2回、1回150mg1日2回、1回200mg1日2回の3用量間で有効率に明確な差が認められなかったこと、および複雑性尿路感染症における主要分離菌の菌消失率を満足するためには、1回50mg1日2回では尿中濃度の点から十分ではないと推定されたことから、1回100mg1日2回を最小有効量と考え、これら3用量による至適臨床用量を検討することとした。

2. 対象疾患および患者条件

対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症(複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)の患者とした。

患者条件は、UTI薬効評価基準(第3版)¹³⁾に従って投薬前に5コ/hpf以上の膿尿と10⁶CFU/mL以上の細菌尿を有する16歳以上、原則80歳未満の外来患者とし、ま

た、カテーテル非留置で、前立腺術後の患者では術後1カ月を経過していることとした。ただし、次の患者は対象より除外することとした。①投薬前の尿培養により真菌が検出された患者、②本試験の直前まで他のフルオロキノロン系抗菌薬が投薬されていた患者、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した患者、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。

3. 供用薬剤

治験薬剤として1錠中にGFLX無水物として100mgまたは150mgを含有する錠剤、およびこれらと外観上識別不能なプラセボ錠を用いた。両薬剤はFig. 1に示すように組み合わせて、1回服用分(3錠)を1包とし、14包を1症例分として小箱に収め、薬剤番号(組・番)を表示した。錠剤および包装の外観上の識別不能性についてはコントローラーが確認することとした。

薬剤の割付けは、コントローラーが各投薬群2症例ずつ1組6症例分として無作為に行い、そのキーコードを治験終了時まで封印保管した。また、緊急時の対応としてエマージェンシーキーを設け、コントローラーが保管・管理を行うこととした。

薬剤の割付け後、コントローラーが無作為に抽出した各治験薬剤について、星薬科大学薬剤学教室(主任:永井恒司教授)に品質試験を委嘱し、治験薬剤としての適合性を確認することとした。

4. 投与量および投与方法

各薬剤は朝食後および夕食後の1日2回、7日間の投薬とし、1日投与量をL群200mg(100mg×2)、M群300mg(150mg×2)、H群400mg(200mg×2)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2回投薬することとし、その場合は昼食後および夕食後に投薬することとした。

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-グロブリン製剤および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受容体拮抗薬およびテオフィリン製剤の併用を避けることとした。

治験薬剤の使用は薬剤番号の若い順に行い、同一組・番の薬剤は一人の患者専用とし、他の患者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、可能な限り所定の検査を実施して、

	Dosage	Contents
Group L	100mg × 2/day	
Group M	150mg × 2/day	
Group H	200mg × 2/day	

Active tablet	Placebo tablet
● : gatifloxacin 100mg	○ : gatifloxacin 100mg placebo
■ : gatifloxacin 150mg	□ : gatifloxacin 150mg placebo

Fig. 1. Packing form of test drug

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，継続投薬が不相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合併症の増悪または偶発症の発生（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，⑤上記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患者またはその法定代理人等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る場合。

5. 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し，判定後直ちに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付して，菌種の同定とMICの測定に供した。なお，MICの測定は日本化学療法学会標準法¹⁴⁾に従い，GFLX，TFLXおよびOFLXのMICを測定することとした。

6. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査および尿培養を行い，UTI薬効評価基準に従って総合臨床効果および細菌学的効果等を判定することとし，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した。なお，これらの判定を行う場合，予め規定した患者条件に違反した症例や，規定通りに投薬が行われなかった症例，および所定の時期に所定の検査が行われなかった症例等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（中島光好）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6名の小委員（廣瀬崇興，押正也，齋藤功，荒川創一，公文裕巳，

松本哲朗）からなる小委員会において開鍵前に行うこととした。

また，UTI薬効評価基準による判定とは別に，臨床症状，膿尿および細菌尿の推移をもとに，治験担当医師が各自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」に判定することとした。

7. 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，検討可能な全ての症例を評価対象とした。また臨床検査値に及ぼす影響は，投薬前後（3日以内）に臨床検査が実施された全ての症例を評価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及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」¹⁵⁾に準拠して行うこととし，さらに，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（第3版）¹³⁾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」，「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」および「関係あるかもしれない」と判定された症例を，副作用発現症例または臨床検査値異常発現症例とした。

8. 有用性の判定

治験担当医師が，臨床効果，副作用および臨床検査値に及ぼす影響を総合的に勘案して治験薬剤の有用性を判定することとした。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付ける方法を用いて，左端を100，右端を0として有用性のスコアとした。

9. 開鍵

治験実施期間終了後、全ての症例記録を回収して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統一効果判定を行い、さらに、これらの判定に対して治験担当医師の了解を得た上で、小委員会のメンバーが立ち会いのもと、コントローラーがキーコードを開封することとした。

10. 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。検定方法にはデータの性質に応じて、Kruskal-WallisのH検定、Wilcoxonの順位和検定、 χ^2 検定およびFisherの直接確立計算法等を用いた。なお、検定の有意水準は両側5%とすることとした。

II. 成績

1. 検討症例

検討された症例は1993年6月から1994年1月の間に、全国26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、自由意志による試験参加の同意を得た。総症例数は143例で、61例（うち代理人1例）が文書、82例が口頭による同意であった。

総症例のうちに治験実施期間終了後に投薬された症例が1例あったが、その症例は臨床効果、副作用、臨床検査値に及ぼす影響および有用性の全ての評価項目の対象から除いた。各評価項目における症例構成をTable 1に示した。

臨床効果は、除外症例23例および脱落症例7例を除く113例を評価対象症例としたが、その内訳はL群37例、M群39例およびH群37例であった。除外および脱落の理由をTable 2に示したが、菌数 10^4 CFU/mL未満が15例で多かった。

自・他覚的副作用は、L群48例、M群46例およびH群48例を評価対象症例とした。臨床検査値異常の評価対象症例は、臨床検査が投薬前や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10例を除くL群44例、M群45例およびH群44例の計133例とした。

有用性については、臨床効果、副作用および臨床検査値異常の評価対象症例としていずれも採用となった109例から腎機能検査が行われなかった1例を除き、有効性の評価対象からは除外されたが副作用が認められた2例を加えた110例を評価対象症例とした。各投薬群の症例数はL群35例、M群39例およびH群36例であった。

2. 背景因子

臨床効果の評価対象としたL群37例、M群39例およびH群37例の被験者背景因子を比較した成績をTable 3に示した。性別に関する症例数分布に偏りが見られた（有意水準15%）が、男女別の総合臨床効果に対してMantel-Haenszel検定を行ったところ3群に有意差は見られず（ $p=0.251$ ）、総合臨床効果の評価に影響を与えないと判断した。診断名（腎盂腎炎、膀胱炎）、年齢、UTI疾患病態群（G-3、G-4、G-6）、投薬前の膿尿、投薬前の細菌尿の各項目においては、3群の症例分布に有意差を認めなかった。また、投薬前の尿中分離細菌（Table 4）および分離細菌のGFLXに対する感受性（MIC）分布（Table 5）についても3群に有意差を認めなかった。

これらのことから、L、M、Hの3群はほぼ同等な集団であり、3群間の比較は十分に可能と考えられた。

3. 臨床効果

1) 総合臨床効果

① 統一効果判定

UTI薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果では、Table 6に示したように、著効率はL群59.5%、M群69.2%およびH群67.6%で、著効と有効を合わせた有効率（以下、有効率）はL群86.5%、M群82.1%およびH群94.6%であり、有効率において3群に有意差を認めなかったが、H群の有効率が最も高かった。

UTI疾患病態群別では、Table 7に示したように単独菌感染の3群と4群を合わせた有効率はL群88.0%、M群85.0%およびH群95.7%であり、複数菌感染である6群に対する有効率はL群83.3%、M群78.9%およびH

Table 1. Patients studied

No. of patients evaluated for	Treatment group			Fisher's exact test
	Group L	Group M	Group H	
Clinical efficacy	37	39	37	P=0.785
Clinical adverse reactions	48	46	48	P=0.329
Laboratory adverse reactions	44	45	44	P=0.772
Clinical value	35	39	36	P=0.510
Total no. of patients	48	47	48	

Table 2. Reasons for exclusion and drop-out

	Reason	No. of patients
Exclusion	administration after the study period	1
	bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/mL	15
	detection of fungi in urine before treatment	1
	medication with quinolones within 1 week before treatment	6
	Subtotal	23
Drop-out	administration less than 80%	2
	delayed urine examination after treatment	2
	unsuitable urine collection in patient with ileal conduit	1
	enforcement of operation	1
	prohibited co-medication	1
	Subtotal	7
Total no. of patients		30

Table 3. Background characteristics of patients

Characteristics	No. of patients			Statistical test
	Group L	Group M	Group H	
Sex	male	19	28	χ^2 test P=0.141
	female	18	11	
Age (yr)	16-19			Kruskal-Wallis H test P=0.360
	20-29			
	30-39	2	1	
	40-49	1	5	
	50-59	2	5	
	60-69	13	13	
	70-79	16	12	
80-	3	3	5	
Diagnosis	pyelonephritis	5	9	χ^2 test P=0.434
	cystitis	32	30	
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection			χ^2 test P=0.630
	group 3 (upper UTI)	3	3	
	group 4 (lower UTI)	22	17	
	polymicrobial infection			Kruskal-Wallis H test P=0.993
	group 6 (no indwelling catheter)	12	19	
Grade of pyuria	± (5~9 cells/hpf)	2	1	
	+ (10~29 cells/hpf)	8	12	
	#	15	11	
	##	12	15	
Grade of bacteriuria	10 ⁴ CFU/mL	4	4	Kruskal-Wallis H test P=0.776
	10 ⁵ CFU/mL	4	4	
	10 ⁶ CFU/mL	6	3	
	10 ⁷ CFU/mL	23	28	

Table 4. Organisms isolated before treatment

Isolate	Group L	Group M	Group H	Fisher's exact test
<i>S. aureus</i>	3	4	3	P=0.432
<i>S. epidermidis</i>	2	2	3	
<i>S. haemolyticus</i>	2	5	1	
GPB <i>Staphylococcus</i> spp.	1	3	4	
<i>E. faecalis</i>	10	11	7	
<i>Enterococcus</i> spp.	2		2	
other GPB	3	6	1	
Subtotal	23	31	21	
<i>E. coli</i>	14	11	11	
<i>Citrobacter</i> spp.	2	2	4	
<i>Klebsiella</i> spp.	8	1	4	
GNB <i>Enterobacter</i> spp.	1	2	4	
<i>S. marcescens</i>	1	6	1	
<i>P. aeruginosa</i>	3	4	2	
other GNB	2	5	8	
Subtotal	31	31	34	
Total no. of strains	54	62	55	

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

Table 5. Sensitivity distribution of clinical isolates to gatifloxacin

Treatment group	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (inoculum size : 10^6 CFU/mL)															Total	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			
Group L	1	2	9	10	4	10	4	2	2	5	2	3				54		
Group M	1		12	4	8	9	4	5	3	3	3	7	1		1	61	P=0.346	1
Group H			14	6	7	5	8	3	4	3	4				1	55		

Table 6. Overall clinical efficacy of the treatment

Treatment group	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
Group L	37	22 (59.5)	10 (27.0)	5 (13.5)	86.5	Kruskal-Wallis H test P=0.667
Group M	39	27 (69.2)	5 (12.8)	7 (17.9)	82.1	Tukey L : M P=0.805 L : H P=0.658 M : H P=0.964
Group H	37	25 (67.6)	10 (27.0)	2 (5.4)	94.6	Excellent+Moderate : χ^2 test P=0.245 Cochran-Armitage P=0.429

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

群92.9%であった。いずれに関しても3群に有意差を認めなかったが、いずれもH群の有効率が最も高かった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿および細菌尿に対する効果をTable 8, 9に示した。膿尿の正常化率はL群67.6%, M群74.4%およびH群70.3%, また細菌尿の陰性化率はL群81.1%, M群76.9%およびH群91.9%

であり、いずれにおいても3群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 10に示したように、有効率はL群89.2%, M群89.7%およびH群94.6%で3群に有意差を認めなかったが、H群の有効率が最も高かった。

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

Type of infection (UTI grouping)	Treatment	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test	
Monomicrobial infection	G-3 (upper UTI)	Group L	3	3		100	Kruskal-Wallis H test P=0.153 Tukey L : M P=0.673 L : H P=0.139 M : H P=0.490	
		Group M	3	2	1	66.7		
		Group H	2		1	50.0		
	G-4 (lower UTI)	Group L	22	15	4	3	86.4	Kruskal-Wallis H test P=0.531 Tukey L : M P=0.840 L : H P=0.503 M : H P=0.877
		Group M	17	13	2	2	88.2	
		Group H	21	17	4		100	
	Subtotal	Group L	25	18	4	3	88.0	Kruskal-Wallis H test P=0.959 Tukey L : M P=0.989 L : H P=0.956 M : H P=0.990
		Group M	20	15	2	3	85.0	
		Group H	23	17	5	1	95.7	
Polymicrobial infection	G-6 (no indwelling catheter)	Group L	12	4	6	2	83.3	Kruskal-Wallis H test P=0.408 Tukey L : M P=0.460 L : H P=0.464 M : H P=0.997
		Group M	19	12	3	4	78.9	
		Group H	14	8	5	1	92.9	

Efficacy rate (%) : (Excellent+Moderate)/No. of patients × 100

Table 8. Effect on pyuria

Treatment group	No. of patients	Cleared	Decreased	Unchanged	Clearing rate (%)	Statistical test
Group L	37	25	1	11	67.6	Kruskal-Wallis H test P=0.526 Tukey L : M P=0.503 L : H P=0.907 M : H P=0.769 Cleared :
Group M	39	29	7	3	74.4	
Group H	37	26	3	8	70.3	
						Cochran-Armitage P=0.753

Table 9. Effect on bacteriuria

Treatment group	No. of patients	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Elimination rate (%)	Statistical test
Group L	37	30	1	2	4	81.1	Kruskal-Wallis H test P=0.218 Tukey L : M P=0.883 L : H P=0.454 M : H P=0.209 Eliminated :
Group M	39	30	1	3	5	76.9	
Group H	37	34		1	2	91.9	
							Cochran-Armitage P=0.268

2) 細菌学的効果

臨床効果の評価対象として採用された症例の投薬前の尿から分離された、L群54株、M群62株およびH群55株の菌消失率は、Table 11のようにそれぞれ90.7%、90.3%

%および96.4%で、3群に有意差を認めなかったが、H群の菌消失率が最も高かった。これをグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて検討した場合にも、グラム陽性菌の菌消失率はL群95.7%、M群90.3%およびH群100%

Table 10. Clinical efficacy assessed by doctor in charge

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
Group L	37	22 (59.5)	11 (29.7)		4 (10.8)	89.2	Kruskal-Wallis H test P=0.469
Group M	39	28 (71.8)	7 (17.9)	1 (2.6)	3 (7.7)	89.7	Tukey L : M P=0.540 L : H P=0.531 M : H P=1.000 Excellent+Good : χ^2 test P=0.665
Group H	37	26 (70.3)	9 (24.3)	1 (2.7)	1 (2.7)	94.6	Cochran-Armitage P=0.289

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

Table 11. Bacteriological response to the treatment (1)

Isolate	Treatment group	No. of patients	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)	Statistical test
GPB	Group L	23	22	1	95.7	Fisher Tukey L : M P=0.460 L : H P=0.687 M : H P=0.310
	Group M	31	28	3	90.3	
	Group H	21	21		100	
GNB	Group L	31	27	4	87.1	Fisher Tukey L : M P=0.622 L : H P=0.904 M : H P=0.865
	Group M	31	28	3	90.3	
	Group H	34	32	2	94.1	
Total	Group L	54	49	5	90.7	Fisher Tukey L : M P=0.392 L : H P=0.996 M : H P=0.445
	Group M	62	56	6	90.3	
	Group H	55	53	2	96.4	Cochran-Armitage P=0.304

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

で、グラム陰性菌ではL群87.1%、M群90.3%およびH群94.1%であり、いずれに関しても3群に有意差を認めなかった。

菌種別に検討した細菌学的効果を Table 12 に示した。*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* 等で3群とも100%の菌消失率を認め、他の菌種においても高い菌消失率を認めたが、M群の*S. epidermidis*およびL、M、H群の*Pseudomonas aeruginosa*ではおおよそ50%と低率であった。

3) 投薬後出現細菌

薬剤投与終了後の尿中に新たに出現した菌は、Table 13 に示したようにL群では37例中5例(13.5%)から10株、M群では39例中8例(20.5%)から9株およびH群では37例中3例(8.1%)から4株が検出されたが、23株中8株はyeastであった。L群ではグラム陽性菌を6株検出したが、M群では3株、H群では1株と少なく、投薬後出現細菌を認めた症例の頻度においても3群中でH群が最も少なかった。

4. 安全性

1) 副作用

自・他覚的副作用は、Table 14 に示したようにL群1/48例(2.1%)、M群3/46例(6.5%)およびH群1/48例(2.1%)に見られたが、3群に有意差を認めず、また用量依存性も認めなかった。副作用の内容は、L群では軟便・全身掻痒感(軽度)、M群では嘔気(軽度)、嘔気・食欲不振(中等度)、上腹部痛(軽度)およびH群では下痢(中等度)で、それぞれが1例ずつ発現した。これらのうち中等度の2例は投薬を中止し、他の3例は投薬を継続したが、いずれの症例も無処置で症状は消失した。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値についてはL群44例、M群45例およびH群44例の評価対象症例で検討され、薬剤との関連が疑われた臨床検査値異常の発現率はL群4.5%、M群2.2%およびH群2.3%であり、3群に有意差を認めず、また用量依存性も認めなかった(Table 15)。その内容は、L群では好酸球増多(1.0→4.0→11.0→追跡11.6)とS-GOT

Table 12. Bacteriological response to the treatment (2)

Isolate	Treatment group	No. of patients	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	Group L	3	3		100
	Group M	4	4		100
	Group H	3	3		100
<i>S. epidermidis</i>	Group L	2	2		100
	Group M	2	1	1	50.0
	Group H	3	3		100
<i>S. haemolyticus</i>	Group L	2	2		100
	Group M	5	4	1	80.0
	Group H	1	1		100
GPB <i>Staphylococcus</i> spp.	Group L	1	1		100
	Group M	3	3		100
	Group H	4	4		100
<i>E. faecalis</i>	Group L	10	9	1	90.0
	Group M	11	11		100
	Group H	7	7		100
<i>Enterococcus</i> spp.	Group L	2	2		100
	Group M				
	Group H	2	2		100
Other GPB	Group L	3	3		100
	Group M	6	5	1	83.3
	Group H	1	1		100
<i>E. coli</i>	Group L	14	13	1	92.9
	Group M	11	10	1	90.9
	Group H	11	11		100
<i>Citrobacter</i> spp.	Group L	2	2		100
	Group M	2	2		100
	Group H	4	4		100
<i>Klebsiella</i> spp.	Group L	8	7	1	87.5
	Group M	1	1		100
	Group H	4	4		100
GNB <i>Enterobacter</i> spp.	Group L	1	1		100
	Group M	2	2		100
	Group H	4	3	1	75.0
<i>S. marcescens</i>	Group L	1	1		100
	Group M	6	6		100
	Group H	1	1		100
<i>P. aeruginosa</i>	Group L	3	2	1	66.7
	Group M	4	2	2	50.0
	Group H	2	1	1	50.0
Other GNB	Group L	2	1	1	50.0
	Group M	5	5		100
	Group H	8	8		100

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

上昇 (29 → 48) の2例, M群では尿沈渣円柱の出現 (→+) 1例およびH群ではS-GPT上昇 (27 → 44) 1例であった。いずれの異常も軽度で, S-GOTと尿沈渣の円柱は追跡調査の結果, 正常に復した。

5. 有用性

臨床効果と安全性 (副作用および臨床検査値異常) を総合的に勘案し, 治験担当医師が判定した有用性を Table 16 に示した。評価対象症例はL群35例, M群39例およびH群36例で, 有用性スコアの平均値および中央値はそれぞれL群で81.2と92, M群で81.5と91およびH群で85.9と93であり, 有用性スコアが60以上の症例の頻度はL群85.7%, M群87.2%およびH群91.7%であっ

た。有用性スコアの平均値および60以上の頻度について3群に有意差を認めなかった。

III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬GFLXの尿路感染症に対する至適臨床用量を客観的に検討する目的で, 複雑性尿路感染症を対象とし, 本剤3用量群 (L群: 100mg1日2回, M群: 150mg1日2回, H群: 200mg1日2回) で無作為割付けによる二重盲検群間比較試験を行い, 本剤の有効性, 安全性および有用性を検討した。

1. 臨床効果について

今回, 前立腺術後1カ月以内の患者を除いたカテーテ

Table 13. Strains appearing after treatment

Isolate		No. of strains (%)		
		Group L	Group M	Group H
GPB	<i>S. aureus</i>	1		
	<i>S. epidermidis</i>	1	2	
	<i>S. haemolyticus</i>			1
	<i>S. bovis</i>	1		
	<i>E. faecium</i>	1		
	Other GPB	2	1	
Subtotal		6	3	1
GNB	<i>P. aeruginosa</i>		1	
	<i>Pseudomonas</i> spp.			1
	<i>A. faecalis</i>	1	1	
	NF-GNR			1
Subtotal		1	2	2
Yeast		3	4	1
Total		10	9	4
No. of patients in whom strains appear /total no. of patients (%)		5/37 (13.5)	8/39 (20.5)	3/37 (8.1)

GPB : Gram-positive bacteria

GNB : Gram-negative bacteria

NF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rods

Table 14. Clinical adverse reactions

Type of reaction	No. of patients	Treatment group		
		Group L	Group M	Group H
Nausea	1		1	
Nausea · Anorexia	1		1	
Upper abdominal pain	1		1	
Stools loose · Itching	1	1		
Diarrhea	1			1
Total (Incidence, %)	5 (3.5)	1 (2.1)	3 (6.5)	1 (2.1)
Total no. of patients evaluated	142	48	46	48
Fisher's exact test		P=0.449		

Table 15. Laboratory adverse reactions

Type of reaction	No. of patients	Treatment group		
		Group L	Group M	Group H
Eosinophil increased	1	1		
S-GOT increased	1	1		
S-GPT increased	1			1
Urinary casts appeared	1		1	
Total (Incidence, %)	4 (3.0)	2 (4.5)	1 (2.2)	1 (2.3)
Total no. of patients evaluated	133	44	45	44
Fisher's exact test		P=0.846		

Table 16. Clinical value

Treatment group	No. of patients	Clinical value score					Mean \pm SD	Median	≥ 60 (%)	Statistical test	
		100~80 (%)	79~60 (%)	59~40 (%)	39~20 (%)	19~0 (%)					
Group L	35	25 (71.4)	5 (14.3)	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (5.7)	81.2 \pm 26.8	92	85.7	Kruskal-Wallis H test	P=0.619
Group M	39	28 (71.8)	6 (15.4)	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (5.1)	81.5 \pm 24.9	91	87.2		
Group H	36	29 (80.6)	4 (11.1)		1 (2.8)	2 (5.6)	85.9 \pm 23.6	93	91.7	Score ≥ 60 : χ^2 test	P=0.718

ル非留置の複雑性尿路感染症症例143症例を対象に検討したところ、UTI薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果において、有効率はL群86.5%、M群82.1%およびH群94.6%で、3群に有意差を認めないもののH群が最も高く、治験担当医師の判定による臨床効果においても同様な傾向を示しH群が最も高かった。また、UTI疾患病態別に総合臨床効果を比較した場合にも、単独菌感染症および複数菌感染症に対する有効率に3群で有意差を認めないもののいずれに対しても高用量群(H群)の有効率が最も高かった。

同系薬剤の中で泌尿器科領域において繁用されているOFLXは、これまでに報告された二重盲検比較試験の成績から、UTI疾患病態群のうちカテーテル留置および前立腺術後感染症を除いた3群、4群、6群における総合有効率が78.1~84.3%である^{10, 16, 17)}。今回の成績(L群86.5%、M群82.1%、H群94.6%)をこれらの有効率と比較すると、GFLXは100mg1日2回、150mg1日2回、200mg1日2回のいずれの用量においても、OFLXに比べて遜色のない有効性を示すことが示唆されたが、特に200mg1日2回投薬の有効率が90%以上と高かった。複雑性尿路感染症に対する経口抗菌薬の有効率はカテーテル留置例を除いたとしても90%前後が限界と考えられており、GFLXの用量を更に増やしたとしても有効率が大きく上昇することはないと考えられる。

2. 尿中細菌に対する抗菌力について

細菌尿に対する効果では、菌陰性化率はL群(81.1%)およびM群(76.9%)に比較して、有効率と同様に高用量投与群であるH群が91.9%と、最も高い菌陰性化率であった。また、細菌学的効果においては、グラム陽性菌の菌消失率はいずれの投与群も90%以上と高く、グラム陰性菌ではL群87.1%、M群90.3%、H群94.1%と、H群が最も高い菌消失率であり、H群の効果はグラム陽性菌およびグラム陰性菌のいずれに対しても優れていることが確認された。また、分離菌別に見ると、グラム陽性菌では*E. faecalis*をはじめとする腸球菌属が最も分離頻

度が高かったが、今回分離された*E. faecalis*に対してはL群で1株(10株中)が存続したものの、M群(11株)およびH群(7株)ではすべての消失が確認された。さらに、*S. aureus*については3群ともすべて消失した。また、グラム陰性菌については、*P. aeruginosa*の消失率がやや低かったものの、*Citrobacter*属および*S. marcescens*では3群ともすべて消失した。

1990年の岐阜大学泌尿器科における尿路感染症起炎菌の統計¹⁸⁾によると、単純性尿路感染症では大部分が*E. coli*である。一方、複雑性尿路感染症においては、外来症例では*E. coli*、*P. aeruginosa*、coagulase negative *S. aureus* (CNS) および *Enterococcus* 属の検出率がそれぞれ23.0%、10.7%、15.8%および21.4%であり、入院では *Klebsiella* 属、*P. aeruginosa*、CNS および *Enterococcus* 属がそれぞれ10.3%、21.8%、14.1%および21.8%であったと報告されている。これは本試験においてもほぼ同様の傾向であった。本試験において、グラム陽性菌、グラム陰性菌とも菌消失率に3群で有意差は見られなかったが、H群の菌消失率がともに90%を越え、特にグラム陽性菌の菌消失率は100%であった。また、*E. coli*、*Staphylococcus* 属、*Enterococcus* 属および *Klebsiella* 属についてH群の菌消失率100%であった。このため、尿路感染症における検出率の高い起炎菌に対する菌消失率を考慮すると、本剤の高用量の方がより有効であると考えられる。

また、最近泌尿器科領域において、特に複雑性尿路感染症における*E. faecalis*をはじめとする腸球菌属の増加が注目されている¹⁹⁾が、本剤は基礎試験で*E. faecalis*を含むグラム陽性菌に対し ciprofloxacin、OFLX および norfloxacin より強い抗菌力を、また TFLX と同程度の抗菌力を示している^{1, 20)} こと、および尿中未変化体濃度の高さ⁷⁾ から、これらグラム陽性菌による尿路感染症に対する有効性が推測されていた。今回の試験において、*E. faecalis* の菌消失率がほぼ100%であり、さらにグラム陽性菌全体に対しても90%以上の菌消失率が得られ、本剤のグラム陽性菌に対する *in vitro* 抗菌力および尿中移行性

を反映した高い細菌学的効果および臨床効果が確認された。この泌尿器科領域の感染症における *E. faecalis* を含むグラム陽性菌に対する高い臨床効果は、GFLX の特長の一つであると考えられた。

3. 安全性について

自・他覚的副作用の発現率はL群2.1% (1例), M群6.5% (3例), H群2.1% (1例), 全体で3.5%であった。その内容は、嘔気、食欲不振、上腹部痛、下痢、軟便の消化器症状がほとんどで重篤なものはなく、今回の治験では光線過敏症は1例も認められなかった。また、臨床検査値異常はL群4.5% (2例), M群2.2% (1例), H群2.3% (1例), 全体で3.0%の発現で、その程度は軽度であり、副作用とともに3群に有意差および発現の用量依存性は認められず、安全性で特に問題となるものもなかった。

このように、各評価項目において3用量間に有意差は認められなかったが、H群 (1回200mg, 1日2回投薬) における臨床効果の有効率、菌消失率が最も高く、しかも副作用、臨床検査値に及ぼす影響において問題となるものはなかったことから、H群の有用性はL群、M群よりも高いものと考えられた。従って、複雑性尿路感染症に対するGFLXの至適臨床用量は1回200mgの1日2回と結論した。

謝 辞

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

本研究に参加された研究施設および担当医師 (敬称略)
 札幌医科大学泌尿器科：廣瀬崇興, 新田俊一
 函館五稜郭病院泌尿器科：高木良雄
 東京大学医学部附属病院泌尿器科：押 正也
 東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科：清田 浩, 後藤博一
 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科：小野寺昭一, 五十嵐 宏, 仲田浄次郎, 白井 尚
 東京共済病院泌尿器科：斎藤 功
 武蔵野赤十字病院泌尿器科：仁藤 博
 平塚市民病院泌尿器科：鈴木恵三
 長浜赤十字病院泌尿器科：鄭 漢彬
 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：松井 隆
 淀川キリスト教病院泌尿器科：羽間 稔, 今西 治, 竹田 雅
 兵庫県立柏原病院泌尿器科：松下全巳
 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, 渡辺豊彦
 福山市民病院泌尿器科：津川昌也

三原赤十字病院泌尿器科：西谷嘉夫
 広島大学医学部附属病院泌尿器科：中原 満
 広島赤十字・原爆病院泌尿器科：平田 弘, 宮崎徳義
 九州労災病院泌尿器科：伊東健治
 九州大学医学部附属病院泌尿器科：松本哲朗, 高橋康一
 九州厚生年金病院泌尿器科：尾本徹男, 八木擴朗
 原三信病院泌尿器科：山口秋人, 平田祐司
 佐賀県立病院好生館泌尿器科：萱島恒善, 山内大司
 鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科：後藤俊弘, 牧之瀬信一, 中目康彦
 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設：加藤直樹

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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

- 9) 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
- 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) 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
- 12) 河田幸道, 村上信乃, 阿曾佳郎, 他: 尿路・性器感染症に対する levofloxacin の有用性の検討。Chemotherapy 40 (S-3): 249~269, 1992
- 13) UTI研究会 (代表 大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版)。Chmotherapy 34: 408~441, 1986
- 14) 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 34: 76~79, 1981
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 熊澤浄一, 松本哲朗, 中牟田誠一, 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
- 18) 伊藤康久: 尿路感染症の原因菌。尿路感染症の基礎と臨床 (河田幸道 編), p.35~69, 日本醫事新報社, 東京, 1992
- 19) 石原哲, 安田満, 多田晃司, 他: 複雑性尿路感染症由来 *Enterococcus faecalis* の臨床的検討と薬剤感受性について。日化療会誌 43: 451~456, 1995

Dose-Finding Study of Gatifloxacin in Complicated Urinary Tract Infections

Yukimichi Kawada¹⁾, Yoshiaki Kumamoto²⁾, Takaoki Hirose²⁾, Kazuki Kawabe³⁾, Masaya Oshi³⁾, Isao Saito⁴⁾, Toyohi Machida⁵⁾, Keizo Suzuki⁶⁾, Sadao Kamidono⁷⁾, Soichi Arakawa⁷⁾, Hiroyuki Ohmori⁸⁾, Hiromi Kumon⁸⁾, Tsuguru Usui⁹⁾, Joichi Kumazawa¹⁰⁾, Tetsuro Matsumoto¹⁰⁾, Yoshitada Ohi¹¹⁾, Kunitomo Watanabe¹²⁾, Mitsuyoshi Nakashima¹³⁾

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, Tokyo Kyosai Hospital

⁵⁾ Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

⁶⁾ Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

⁷⁾ Department of Urology, Kobe University School of Medicine

⁸⁾ Department of Urology, Okayama University Medical School

⁹⁾ Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

¹⁰⁾ Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

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

¹²⁾ Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

¹³⁾ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

A dose-finding clinical trial, a double-blind, randomized, comparative study of gatifloxacin (GFLX), a new oral 8-methoxyquinolone derivative antimicrobial agent, was performed to determine the optimal dosage in complicated urinary tract infections.

100 mg, 150 mg, and 200 mg of GFLX b.i.d. for 7 days (called L, M, and H groups, respectively) were administered to 143 patients who had no indwelling catheters. Clinical efficacy was evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee, and the following results were obtained:

1. The number of patients evaluated for clinical efficacy was 37, 39, and 37 in L, M, and H groups, respectively. Among the three groups, there was no significant difference in background characteristics of patients.
2. Overall clinical efficacy rates were obtained in 86.5% of 37 patients in L group, 82.1% of 39 patients in M group, and 94.6% of 37 patients in H group. These differences were not statistically significant.
3. Overall bacteriological eradication rates obtained in L, M, and H groups were 90.7% of 54 strains, 90.3% of 62 strains, and 96.4% of 55 strains, respectively, with no significant differences.
4. Incidence of clinical adverse reactions in L, M, and H groups were 2.1% (1/48 patients), 6.5% (3/46), and 2.1% (1/48), and of laboratory adverse reactions, 4.5% (2/44), 2.2% (1/45), and 2.3% (1/44), respectively, the differences being not significant. None of the findings in adverse reactions were serious.
5. There was also no significant difference in clinical value among the three groups.

From the results of this study, we conclude that 200 mg b.i.d. of GFLX is the optimal dosage for treatment of complicated urinary tract infections.