

【臨床試験】

Gatifloxacin の泌尿器科領域における臨床評価

河田 幸道¹⁾・大森 弘之²⁾¹⁾犬山中央病院泌尿器科*²⁾岡山労災病院

(平成 14 年 8 月 5 日受付・平成 14 年 8 月 12 日受理)

泌尿器科領域感染症に対する gatifloxacin (GFLX) の臨床試験成績はすでに公表されたが、その後製造承認申請に伴う規制当局による実地調査で GCP 不適合症例が指摘されたため、申請者である治験依頼者が原資料との照合調査を実施した。その結果、一部の症例に実施計画書違反例が新たに判明したため症例の採否を再検討し再解析を行った。今回、これらの臨床成績全体をまとめたので報告する。

1. 再解析の結果、すでに公表された成績と相違なく、また用量設定試験および二重盲検比較試験においても統計学的に再解析前と同様の傾向が認められた。

2. 体内動態

血清中および尿中へ良好な移行を示し、前立腺組織および精巣上体組織へ血清中濃度を上回る移行を示した。前立腺圧出液へは血清中濃度とほぼ同等の移行を示した。

3. 臨床成績

① 急性単純性尿路感染症

UTI 基準による有効率は、急性単純性膀胱炎では 99.1% であった。二重盲検下での 1 回 100 mg, 1 日 2 回の 3 日間投与と、7 日間投与における UTI 基準 (第 4 版) の治癒効果の比較ではともに治癒率は 90% 以上で有意差は認められなかった。

② 複雑性尿路感染症

一般臨床試験での UTI 基準による有効率は 80.8% であった。用量設定試験では、有意差はないものの 1 回 200 mg 1 日 2 回の有効率が高く、臨床推奨量と考えられた。また、levofloxacin (LVFX) を対照薬とした二重盲検比較試験では、GFLX 群の有効率は 93.6%, LVFX は 86.2% で GFLX 群の LVFX 群に対する同等性 (非劣性) が証明された。

③ 淋菌性・非淋菌性尿道炎

淋菌性尿道炎で分離された淋菌 36 株に対する MIC₉₀ は 0.063 μg/mL であった。また UTI 基準による有効率は 100% であった。同様にクラミジア性尿道炎での 14 日後判定は 100% であった。

④ 前立腺炎

急性および慢性細菌性前立腺炎に対する UTI 基準による有効率は、ともに 100% であった。

⑤ 精巣上体炎

精巣上体炎に対する担当医師判定による臨床効果は、8 例中 7 例が有効以上であった。

以上の結果より GFLX は泌尿器科領域感染症に対し、高い有効性が期待できる薬剤である。

Key words: 泌尿器科領域感染症, gatifloxacin, 臨床評価, 体内動態

Gatifloxacin (以下 GFLX) は杏林製薬株式会社中央研究所 (現: 創薬研究所) で、①従来のフルオロキノロン系抗菌薬が十分な抗菌力を示さなかったグラム陽性菌、特に *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力、②良好な体内動態 (優れた経口吸収性と生体内での安定性)、③優れた安全性を合わせもった新規フルオロキノロン系抗菌薬の創製をめざして見出された化合物である。本薬は化学構造上、キノロン骨格の 8 位にメトキシ基を有するという特徴をもち、1 位にシクロプロピル基、7 位に 3-メチルピペラジニル基が

導入された 8-メトキシキノロンである。本剤はキノロン骨格の 8 位にメトキシ基を導入することにより黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌をはじめとするグラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力が増強され、グラム陰性菌、クラミジア属およびマイコプラズマ属に対しても類薬と同等の抗菌力を有しており、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¹⁻⁵⁾。また、動物実験において大腸菌上行性尿路感染症モデルをはじめとする各種感染モデルで優れた *in vivo*

*愛知県犬山市五郎丸二タ子塚 6

効果が得られており⁶⁾, *in vitro* 抗菌力の特性と良好な体内動態が反映されたものと考えられる。

安全性の面でもキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入することにより、従来のフルオロキノロン系抗菌薬で問題となっている光毒性がマウス、ラットでの試験で認められず⁷⁾, これは光に対する安定性が高まったことに起因すると考えられている⁸⁾。この他、非臨床試験で実施された各種の毒性試験でも、特に問題のないことが確認されている。

健康成人を対象とした第I相臨床試験⁹⁾において、GFLXの最高血中濃度、AUCは用量依存的に上昇し、血中半減期は7~8時間、尿中には服用後72時間までに服用量の82~88%が未変化体として排泄され、非臨床試験で示された良好な体内動態がヒトにおいても確認された。引き続き実施された反復服用試験においても蓄積性、残留性は認められなかった。また、安全性の面でも特に問題となる点は認められなかったため、1992年3月から、尿路感染症に対する前期第II相試験¹⁰⁾が、1993年7月から尿路、性器感染症に対する後期第II相試験¹¹⁾が実施された。その結果、尿路・性器感染症に対する有効性が示唆され、安全性に関しても問題なかった。また、1993年6月から実施された用量設定試験¹²⁾では複雑性尿路感染症に対して1回200mg、1日2回の投与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。これらの結果をふまえ、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)を対照薬とした二重盲検比較試験¹³⁾を1994年10月より1995年4月まで実施した。その結果、LVFXに対して同等性(非劣性)が検証された。その後、急性単純性膀胱炎における3日間・7日間投与群間での比較試験¹⁴⁾、前立腺炎¹⁵⁾、淋菌性尿道炎・非淋菌性尿道炎¹⁶⁾、カテーテル留置に伴う複雑性尿路感染症¹⁷⁾に対する一般臨床試験が実施され、GFLXの有用性が確認されている。

これらすべての成績を取りまとめ治験依頼者は製造承認申請を行ったが、規制当局によるGCP実地調査においてGCP

不適合症例が一部で指摘されたため、治験依頼者は症例データとカルテなどとの間接的な照合調査を実施した。その結果、一部の症例において除外基準に抵触する症例が新たに判明し、症例検討小委員会での症例取り扱いの規則ののちとって、問題症例の取り扱いを変更し、再度の集計解析を行った。なお、後者の4試験¹⁴⁻¹⁷⁾では症例取り扱いに変更はなかった。

今回、再集計解析の結果を受けて泌尿器科領域におけるGFLXの臨床成績をまとめて報告する。

I. 体内動態試験

1. 対象および方法

一般臨床試験において、臨床評価のために組み入れられた症例、もしくはこれらとは別に外科的処置などを実施予定の患者より血清および組織などを採取した。前立腺液については、6名のボランティアからも経時的に前立腺液を採取した。これらすべての被験者より自由意志による同意を取得した。

2. 結果

1) 血清中および尿中濃度

被験者11例において100mg1回投与後2.5時間、ならびに100mgまたは200mgを1日2回、3~14日間の投与後1.5~4時間に採取した血清および尿中のGFLX濃度をTable 1に示した。

血清中濃度は100mg投与(4検体)の2~3.5時間で0.74~2.46 $\mu\text{g/mL}$ 、200mg投与(7検体)の1.5~4時間で2.07~8.76 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方、尿中濃度は100mg投与(3検体)の2~2.5時間で31.5 $\mu\text{g/mL}$ ~183 $\mu\text{g/mL}$ 、200mg投与(10検体)の1.5~4時間で60.4~725 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2) 前立腺組織および血清中濃度

被験者20例において200mgを単回投与の1~14時間後に採取した前立腺組織および血清中のGFLX濃度をTable 2に示した。前立腺組織濃度は、2時間後では0.68~4.15 $\mu\text{g/g}$ で対血清比1.45~2.86、4時間後では

Table 1. Serum and urinary concentrations of gatifloxacin

Patient no.	Age (yr)	Gender	Daily dose (mg \times times)	Sampling time (h)	Duration (days)	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	
						serum	urine
1	72	M	100 \times 1	2.5	1	1.03	183
2	70	M	100 \times 2	2	7	0.74	43.5
3	51	F	100 \times 2	2.5	7	2.46	31.5
			200 \times 2	3	5	3.16	60.4
4	23	F	100 \times 2	3.5	7	1.33	-
5	82	F	200 \times 2	1.5	8	8.76	149
				2	12	5.83	69.2
6	36	F	200 \times 2	4	5	-	116
				2	3	5.00	575
7	50	F	200 \times 2	2	5	2.07	208
8	66	M	200 \times 2	2	7	2.38	530
9	77	F	200 \times 2	2	7	-	725
10	25	F	200 \times 2	3	5	-	205
11	63	F	200 \times 2	3	6	3.14	226

- : no sample

Table 2. Tissue penetration of gatifloxacin after a single oral administration

Tissue	Subject	Dose (mg)	Sampling time (h)	No. of subjects	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or mL)				Ratio (tissue/serum)	
					tissue		serum			
					range	mean \pm S. D.	range	mean \pm S. D.	range	mean \pm S. D.
Prostate	patient	200	1	2	0.10–0.18	0.14 \pm 0.06	0.05–0.10	0.08 \pm 0.04	1.80–2.00	1.90 \pm 0.14
			2	7	0.68–4.15	3.17 \pm 1.21	0.34–2.62	1.73 \pm 0.72	1.45–2.86	1.92 \pm 0.54
			3	2	1.94–2.24	2.09 \pm 0.21	1.29–1.33	1.31 \pm 0.03	1.50–1.68	1.59 \pm 0.13
			4	5	1.86–4.93	2.80 \pm 1.25	1.44–1.83	1.69 \pm 0.15	1.11–2.69	1.63 \pm 0.63
			6	2	2.21–2.62	2.42 \pm 0.29	0.97–1.19	1.08 \pm 0.16	1.86–2.70	2.28 \pm 0.59
			12.5	1		3.61		1.10		3.28
			14	1		0.91		0.76		1.20
Expressed prostatic secretion	volunteer	200	2	6 ^{*1}	0.65–2.20	1.56 \pm 0.53	1.32–1.94	1.59 \pm 0.23	0.43–1.18	0.98 \pm 0.28
			4	6 ^{*1}	1.02–1.56	1.24 \pm 0.20	1.02–1.42	1.21 \pm 0.13	0.86–1.31	1.03 \pm 0.16
	patient	200	2	4	0.66–1.99	1.20 \pm 0.57	1.16–1.47	1.35 \pm 0.13	0.49–1.35	0.88 \pm 0.37
			4	2	0.66–1.64	1.15 \pm 0.69	1.07–1.36	1.22 \pm 0.21	0.62–1.21	0.92 \pm 0.42
Epididymis	patient	100	2	1 ^{*2}		n. d.		n. d.		
			4	1		2.82		0.69		4.09
		150	3	1		3.26		1.14		2.86
Testis	patient	100	2	1 ^{*2}		n. d.		n. d.		

n. d. : <0.01 $\mu\text{g/g}$ or mL*^{1,*2} same subjects

1.86~4.93 $\mu\text{g/g}$ で対血清比は 1.11~2.69 であり血清中濃度を上回っていた。

3) 前立腺液および血清中濃度

健常成人男子ボランティア 6 名では 2 および 4 時間後、患者 6 名では 2 または 6 時間後に採取した前立腺液および血清中の GFLX 濃度を Table 2 に示した。ボランティアにおいて 2 時間後、4 時間後の前立腺液濃度の平均はそれぞれ 1.56 \pm 0.53 $\mu\text{g/mL}$, 1.24 \pm 0.20 $\mu\text{g/mL}$, 対血清比はそれぞれ 0.98 \pm 0.28, 1.03 \pm 0.16 であり、前立腺液へは血清中濃度とほぼ同等の移行を示した。患者においては、症例が異なるものの 2 時間と 4 時間についてほぼ同様の結果を示した。

4) 精巣上体、精巣および血清中濃度

精巣上体および血清中濃度を Table 2 に示した。100 mg 単回投与の 2 時間後では測定限界以下 (<0.01 $\mu\text{g/g}$ or mL) であったが、4 時間後に採取した精巣上体組織濃度は 2.82 $\mu\text{g/g}$, 対血清比 4.09, 同様に、150 mg 単回投与の 3 時間後ではそれぞれ 3.26 $\mu\text{g/g}$, 2.86 と血清中濃度を上回った。精巣組織中濃度については、100 mg 単回投与の 2 時間後で測定限界以下であった。

II. 臨床試験

1. 対象および方法

被験者は、治験実施施設の診療科を受診し、治験参加についての同意が得られた患者とした。各試験の概略を Table 3 に示した。

1) 一般臨床試験

GFLX の一般臨床試験は、1992 年 3 月から 1997 年 12 月の間に 5 つの試験が実施され、対象疾患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 (複雑性膀胱炎, 複雑性腎盂腎炎), 前立腺炎, 淋菌性尿道炎, 非淋菌性 (クラミジア性) 尿道炎および精巣上体炎であった。投与量は 1 回 100 mg ~300 mg を 1 日 1 回または 2 回投与とし、投与期間は 3 日間から 14 日間とした。臨床効果判定は、担当医師による判定 (以下, 担当医師判定) を行い、判定が可能であれば UTI 薬効評価基準 (第 3 版)¹⁸⁾ (以下, UTI 基準), もしくは UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補¹⁹⁾ (以下, UTI 基準 (追補)) に従い総合臨床効果判定を行った。

2) 急性単純性膀胱炎に対する治療効果の検討

急性単純性膀胱炎における GFLX の 3 日間投与と 7 日間投与による臨床効果, 治療効果および安全性を客観的に比較するため二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は 1 回 100 mg, 1 日 2 回投与とした。臨床効果判定は UTI 基準を用い、治療効果は UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案)²⁰⁾ (以下, UTI 基準 (第 4 版)) を用いて評価を行った。

3) 用量設定試験

複雑性尿路感染症 (複雑性腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎) を対象に実施された。この試験においては、カテーテル留置例は対象としなかった。投与量は 1 回 100 mg, 150 mg, 200 mg をそれぞれ 1 日 2 回投与とした (それぞれ L 群, M 群, H 群とした)。臨床効果の判定は UTI 基準にしたがって総合臨床効果および細菌学的効果を判定した。また, UTI 基準による判定とは別に担当医師判定も実施した。

4) 二重盲検比較試験

複雑性尿路感染症 (複雑性腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎)

Table 3. Clinical studies

Study	Design	Indication	No. of patients	Treatment			Period of study
				dose (mg)	times	duration (days)	
Early phase II study ¹⁰⁾	open label study	UTI	273	100 150 200 300	once daily or b. i. d.	3-14	1992 Mar. - 1993 May
Late phase II study ¹¹⁾	open label study	UTI urethritis prostatitis epididymitis	128	100 150 200 300	once daily or b. i. d.	3-14	1993 July- 1994 Apr.
Dose finding study ¹²⁾	double-blind trial	complicated UTI	143	group L:100 group M:150 group H:200	b. i. d.	7	1993 June- 1994 Jan.
Phase III study in gonococcal urethritis ¹⁶⁾	open label study	gonococcal urethritis	50	200	b. i. d.	3-7	1995 Feb. - 1996 Sept.
Phase III study in nongonococcal urethritis ¹⁶⁾	open label study	nongonococcal urethritis	121	200	b. i. d.	14	1995 Jan. - 1997 Mar.
Phase III study in prostatitis ¹⁵⁾	open label study	prostatitis	32	200	b. i. d.	14	1994 Nov. - 1997 Oct.
Phase III study in complicated UTI associated with indwelling catheter ¹⁷⁾	open label study	complicated UTI associated with indwelling catheter	47	200 300	b. i. d.	7	1996 Aug. - 1997 Dec.
Phase III comparative study in complicated UTI ¹³⁾	double-blind trial	complicated UTI	248	GFLX group:200 LVFX group:100	b. i. d. t. i. d.	7	1994 Oct. - 1995 Apr.
Phase III comparative study in acute uncomplicated cystitis ¹⁴⁾	double-blind trial	acute uncomplicated cystitis	99	100	b. i. d.	3-day group 7-day group	1995 Oct. - 1997 Feb.

^{10)~17)} reference number, UTI: urinary tract infection

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

を対象に実施された。この試験ではカテーテル留置例は対象外とした。用法・用量を1回200mg, 1日2回投与とし、対照薬LVFXの1回100mg, 1日3回投与とダブルダミー法による無作為割付二重盲検群間比較法にて行った。臨床効果判定はUTI基準にしたがい総合臨床効果および細菌学的効果を判定した。また、UTI基準による判定とは別に担当医師判定も実施した。

2. 結果

各疾患における担当医師判定およびUTI薬効評価基準による臨床効果, ならびに副作用および臨床検査値異常の評価対象症例数をTable 4に示した。

GFLXの総投与症例数は1,017例で、何らかの理由により除外・脱落した症例を除いた結果、担当医師判定による臨床効果の評価対象例は780例、UTI薬効評価基準による評価対象例は657例であった。また、副作用の評価対象例は959例、臨床検査値異常では768例であった。

1) 単純性尿路感染症

(1) 一般臨床試験

① 担当医師判定による臨床効果

担当医師判定の評価対象例は、急性単純性尿路感染症では72例で、そのうち単純性膀胱炎67例に対して著効53例、有効11例、やや有効3例で、著効と有効を合わせた有効率(以下、有効率)は95.5%であった。また、急性単純性腎盂腎炎5例に対しては、著効4例、有効1例であった(Table 5)。

② UTI基準による臨床効果

UTI基準により判定が可能であった単純性尿路感染症に対するUTI総合臨床効果をTable 6に示した。急性単純性膀胱炎の評価対象例数は44例で、著効37例、有効7例で有効率は100%であった。急性単純性腎盂腎炎は2例で、2例とも著効であった。

(2) 急性単純性膀胱炎に対する治癒効果の検討

臨床効果評価対象となったのは3日間投与群が34例、7日間投与群が37例であった。

① 担当医師判定による臨床効果

担当医師判定による臨床効果をTable 7に示したが、3日間投与群が著効25例、有効8例、無効1例で有効率97.1%、7日間投与群が著効30例、有効5例、やや有効2例で有効率94.6%であり、両群間に有意差はみ

Table 4. Patient profiles

Evaluation items	Diagnosis	No. of patients assessed					
		by doctor in charge			by UTI criteria		
		open label study	dose finding study	comparative study	open label study	dose finding study	comparative study
Clinical efficacy							
uncomplicated UTI	pyelonephritis	5			2		
	cystitis	67		71	44		71
	subtotal	72		71	46		71
complicated UTI	pyelonephritis	46	18	18(20)	36	18	18(20)
	cystitis	197	92	76(74)	173	92	76(74)
	post-prostatectomy	5			4		
	subtotal	248	110	94(94)	213	110	94(94)
urethritis	gonococcal urethritis	48			45		
	chlamydial urethritis	54			52		
	nongonococcal-nonchlamydial urethritis	42					
	other urethritis	1					
	subtotal	145			97		
prostatitis	acute bacterial prostatitis	8			7		
	chronic bacterial prostatitis	23			18		
	chlamydial prostatitis	1			1		
	subtotal	32			26		
epididymitis		8					
total		505	110	165(94)	382	110	165(94)
Clinical adverse reactions		959(118)					
Laboratory adverse reactions		768(104)					
Total no of patients		1,017(124)					

(): No. of patients receiving levofloxacin, UTI: urinary tract infection

Table 5. Clinical efficacy in uncomplicated UTI assessed by doctor in charge related to daily dose (open label study)

Diagnosis	Dose* (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Pyelonephritis	100×2	3	2	1			3/3
	200×2	2	2				2/2
Cystitis	100×2	32	29	2	1		96.9
	150×2	4	4				4/4
	200×2	9	6	3			9/9
	others	22	14	6	2		90.9
Total		72	57	12	3		95.8

Efficacy: (excellent + good)/no. of patients ×100

*received for 3–14 days

られなかった。

② UTI 基準による臨床効果

UTI 基準による総合臨床効果を Table 8 に示したが、3 日間投与群が著効 26 例、有効 7 例、無効 1 例で有効率 97.1%、7 日間投与群が著効 30 例、有効 7 例で有効率 100% であり、両群間に有意差はみられなかった。

③ UTI 基準 (第 4 版) による治癒効果

UTI 基準 (第 4 版) により判定した最終的治癒判定

(overall outcome) を Table 9 に示した。治癒率は 3 日間投与群 94.1%、7 日間投与群 97.2% で両群間に有意差を認めなかった。

(3) 急性単純性膀胱炎における起炎菌別 MIC 別細菌学的効果

急性単純性膀胱炎に関する一般臨床試験および治癒効果比較試験において、投与前の尿より分離された起炎菌 140 株の消長を Table 10 に示した。MIC が 6.25 μg/mL

Table 6. Overall clinical efficacy in uncomplicated UTI assessed by UTI criteria related to daily dose (open label study)

Diagnosis	Dose* (mg×times)	No. of patients	Clinical response			Efficacy (%)
			excellent	moderate	poor	
Pyelonephritis	100×2	2	2			2/2
Cystitis	100×2	20	16	4		100
	150×2	4	4			4/4
	200×2	4	2	2		4/4
	others	16	15	1		100
Total		46	39	7		100

Efficacy: (excellent + moderate)/no. of patients ×100

*received for 3–14 days

Table 7. Clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis assessed by doctor in charge (day 7 evaluation) (comparative study)

Duration of treatment (days)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)	Statistical test*
		excellent	good	fair	poor		
3	34	25	8		1	97.1	p = 1.000
7	37	30	5	2		94.6	
Total	71	55	13	2	1	95.8	

Efficacy: (excellent + good)/no. of patients ×100

*Fisher's exact test

Table 8. Overall clinical efficacy of 3 days and 7 days treatment of gatifloxacin in acute uncomplicated cystitis (comparative study)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria	
		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged		
Bacteriuria	eliminated	3 days	26	2	1				1			29 (85.3)
		7 days	30	3	2							36 (97.3)
	decreased (replaced)	3 days	3	1								4 (11.8)
		7 days	1									1 (2.7)
	unchanged	3 days									1	1 (2.9)
		7 days										
Effect on dysuria	3 days	33 (97.1)						1 (2.9)			patient total	
7 days	36 (97.3)						1 (2.7)					
Effect on pyuria	3 days	cleared	29 (85.3)				decreased	3 (8.8%)	unchanged	2 (5.9)		34
	7 days		32 (86.5)					3 (8.1%)		2 (5.4)		
excellent	3 days	26 (76.5)			Overall efficacy			Effect on dysuria			Fisher's exact test	
	7 days	30 (81.1)			3 days 33/34 (97.1)			3 days 33/34 (97.1)				
moderate	3 days	7 (20.6)			7 days 37/37 (100)			7 days 36/37 (97.3)			P = 1.000	
	7 days	7 (18.9)						Effect on pyuria				
poor	3 days	1 (2.9)			Fisher's exact test			3 days 29/34 (85.3)			P = 1.000	
	7 days				P = 0.479			7 days 32/37 (86.5)				
								Effect on bacteriuria			P = 1.000	
								3 days 29/34 (85.3)				
								7 days 36/37 (97.3)				

で存続した *Escherichia coli* の 1 株を除き, MIC は 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり, 全株が消失した。

2) 複雑性尿路感染症

(1) 一般臨床試験

① 担当医師判定による臨床効果

一般臨床試験における担当医師判定の評価対象となった複雑性膀胱炎 197 例において著効 98 例, 有効 60 例,

やや有効 18 例, 無効 21 例で有効率は 80.2%, 複雑性腎盂腎炎 46 例において著効 18 例, 有効 21 例, やや有効 4 例, 無効 3 例で有効率は 84.8% であり, 前立腺術後感染症において 5 例中 1 例が有効であった (Table 11)。このうちカテーテルが留置された複雑性尿路感染症においては, 複雑性膀胱炎で 1 回 200 mg 1 日 2 回投与 10 例の有効率は 70.0%, 1 回 300 mg 1 日 2 回投与

Table 9. Overall outcome of 3 days and 7 days treatment of gatifloxacin in acute uncomplicated cystitis (comparative study)

			Clinical outcome	
			cure	failure
Microbiological outcome	eracication	3 days	32	1
		7 days	35	1
	failure	3 days		1
		7 days		

32 : Cure 3 days: 32/34 (94.1%)
35 : Cure 7 days: 35/36 (97.2%)

32] Fisher's exact test
 P = 0.609

Table 10. MIC versus bacteriological response in acute uncomplicated cystitis assessed by UTI criteria (all studies)

Isolate	MIC (µg/mL)										Total
	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	not done	
GPB* ¹	<i>S. aureus</i>			1/1							1/1
	<i>S. epidermidis</i>		1/1	3/3						4/4	8/8
	<i>S. saprophyticus</i>			1/1	3/3						4/4
	<i>E. faecalis</i>			1/1	5/5	1/1					7/7
	others		2/2	1/1	3/3	1/1	1/1			2/2	10/10 (100)
subtotal		3/3	1/1	9/9	9/9	2/2				6/6	30/30 (100)
GNB* ²	<i>E. coli</i>	17/17	23/23	39/39	3/3	8/8			0/1	6/6	96/97 (99.0)
	<i>K. pneumoniae</i>		2/2	1/1							3/3
	<i>P. mirabilis</i>			1/1	3/3						4/4
	<i>P. vulgaris</i>			1/1							1/1
	others	1/1	1/1	3/3							5/5
subtotal	18/18	26/26	44/44	7/7	8/8			0/1	6/6	109/110 (99.1)	
Total	18/18	29/29	45/45	16/16	17/17	2/2		0/1	12/12	139/140 (99.3)	

*¹GPB: gram-positive bacteria, *²GNB: gram-negative bacteria
 No. of strains eradicated/no. of strains isolated (%)

Table 11. Clinical efficacy in complicated UTI assessed by doctor in charge related to daily dose (open label study)

Diagnosis	Dose (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Pyelonephritis	100×2	13	4	6	1	2	76.9
	150×2	6	2	3		1	5/6
	200×2	22	11	8	3		86.4
	300×2	1		1			1/1
	others	4	1	3			4/4
subtotal		46	18	21	4	3	84.8
Cystitis	100×2	65	35	15	7	8	76.9
	150×2	54	28	17	4	5	83.3
	200×2	52	25	15	5	7	76.9
	300×2	15	4	9	1	1	86.7
	others	11	6	4	1		90.9
subtotal		197	98	60	18	21	80.2
Post-prostatectomy	100×2	3		1	1	1	1/3
	150×2	1			1		0/1
	200×2	1			1		0/1
subtotal		5		1	3	1	1/5
Total		248	116	82	25	25	79.8

Efficacy: (excellent + good)/no. of patients ×100

*¹received for 3-14 days

15例では86.7%、複雑性腎盂腎炎で1回200mg1日2回投与10例の有効率は70.0%、1回300mg1日2回投与の1例は有効であった。

② UTI 基準による臨床効果

UTI 基準で評価が可能であった症例は213例であった (Table 12)。その総合臨床効果は著効が105例、有効が67例、無効41例で有効率は80.8%であった。UTI 疾患病態群別では、単独菌感染の1群、3群、4群を合わせた有効率は87.9%、複数菌感染の5群と6群を合わせた有効率は72.2%であった。

(2) 用量設定試験

疾患別の患者背景は複雑性腎盂腎炎が18例、複雑性

膀胱炎が92例で合計110例であった。そのうちL群は35例 (複雑性腎盂腎炎5例、複雑性膀胱炎30例)、M群は38例 (同様に8例、30例)、H群は37例 (同様に5例、32例)であった。3群間の症例分布において、性別で偏りがみられたが ($P < 0.15$)、Mantel-Haenszel 検定にて有意差はみられず、評価に影響を与えないと考えられた。その他の項目に関しては有意差は認められず、比較可能性に問題はなかった。

① 担当医師判定による臨床効果

担当医師判定による有効率を Table 13 に示した。L群88.6%、M群89.5%およびH群94.6%で3群間に有意差は認められなかったが、H群の有効率がもっと

Table 12. Overall clinical efficacy in complicated UTI assessed by UTI criteria related to daily dose classified by type of infection (open label study)

Type of infection	Dose* (mgxtimes)	No. of patients	Clinical response			Efficacy (%)	
			excellent	moderate	poor		
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	150×2	1			0/1	
		200×2	3	2	1	3/3	
		300×2	6	1	5	6/6	
	group 3 (upper UTI)	100×2	6	1	4	1	5/6
		150×2	2	1	1		2/2
		200×2	5	3	2		5/5
		others	2		2		2/2
	group 4 (lower UTI)	100×2	36	23	8	5	86.1
		150×2	28	16	8	4	85.7
		200×2	24	16	5	3	87.5
		others	3	3			3/3
	subtotal		116	66	36	14	87.9
	Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	200×2	17	4	7	6
300×2			10	2	3	5	50.0
others			2		2		2/2
group 6 (no indwelling catheter)		100×2	28	10	11	7	75.0
		150×2	21	13	2	6	71.4
		200×2	16	7	6	3	81.3
		others	3	3			3/3
subtotal		97	39	31	27	72.2	
Total		213	105	67	41	80.8	

Efficacy: (excellent + moderate)/no. of patients ×100

*received for 3–14 days

Table 13. Clinical efficacy in complicated UTI assessed by doctor in charge (dose finding study)

Treatment group	No. of patients	Clinical response (%)				Efficacy (%)	Statistical test	
		excellent	good	fair	poor			
L	35	21 (60.0)	10 (28.6)		4 (11.4)	88.6	Kruskal–Wallis H test	P = 0.523
M	38	27 (71.1)	7 (18.4)	1 (2.6)	3 (7.9)	89.5		
H	37	26 (70.3)	9 (24.3)	1 (2.7)	1 (2.7)	94.6	Cochran–Armitage	P = 0.329

Efficacy: (excellent + good)/no. of patients ×100

Group L: 100 mg
Group M: 150 mg
Group H: 200 mg

b. i. d. for 7 days

Table 14. Overall clinical efficacy in complicated UTI assessed by UTI criteria (dose finding study)

Treatment group	No. of patients	Clinical response (%)			Efficacy (%)	Statistical test
		excellent	moderate	poor		
L	35	21 (60.0)	9 (25.7)	5 (14.3)	85.7	Kruskal-Wallis H test P=0.699
M	38	26 (68.4)	5 (13.2)	7 (18.4)	81.6	excellent + moderate: χ^2 test P=0.226
H	37	25 (67.6)	10 (27.0)	2 (5.4)	94.6	Cochran-Armitage P=0.476

Efficacy: (excellent + moderate)/no. of patients \times 100

Group L: 100 mg

Group M: 150 mg

Group H: 200 mg

b. i. d. for 7 days

Table 15. Bacteriological response to the treatment in complicated UTI (dose finding study)

Isolate	Treatment group	No. of strains	Response		Eradication (%)	Statistical test
			eradicated	persisted		
GPB* ¹	L	22	21	1	95.5	Fisher's exact test P=0.378
	M	30	27	3	90.0	
	H	21	21		100	
GNB* ²	L	29	25	4	86.2	Fisher's exact test P=0.560
	M	30	27	3	90.0	
	H	34	32	2	94.1	
Total	L	51	46	5	90.2	Fisher's exact test P=0.363 Cochran-Armitage P=0.265
	M	60	54	6	90.0	
	H	55	53	2	96.4	

*¹GPB: gram-positive bacteria, *²GNB: gram-negative bacteria

Group L: 100 mg

Group M: 150 mg

Group H: 200 mg

b. i. d. for 7 days

も高かった。

② UTI 基準による臨床効果

UTI 基準にしたがい判定した総合臨床効果では、L 群 85.7%、M 群 81.6% および H 群 94.6% の有効率で、担当医師判定と同様に 3 群間に有意差は認められなかったが、H 群の有効率がもっとも高かった (Table 14)。

③ 細菌学的効果

投与前の尿から分離された菌の消長を Table 15 に示した。L 群 90.2%、M 群 90.0% および H 群 96.4% の菌消失率で 3 群間に有意差は認められなかったが、H 群の消失率がもっとも高かった。

菌種別に検討した細菌学的効果を Table 16 に示した。*Staphylococcus aureus*、*Serratia marcescens* では全株が消失した。*Enterococcus faecalis* についても L 群の MIC が 25 μ g/mL の 1 株を除き全株が消失した。

④ 安全性

自・他覚的副作用は、Table 17 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%) に認められたが、3 群間に有意差を認めず、また用量依存性も認めなかった。臨床検査値異常についても L 群 2/42 例 (4.8%)、M 群 1/45 例 (2.2%)

および H 群 1/44 例 (2.3%) に認められたが、3 群間に有意差を認めず、また用量依存性も認めなかった。

(3) 二重盲検比較試験

疾患別の患者背景は GFLX 群では複雑性腎盂腎炎が 18 例、複雑性膀胱炎が 76 例、LVFX 群ではそれぞれ 20 例、74 例であった (Table 4)。薬剤群間の症例分布において、性別および尿中菌数で偏りがみられたが ($P < 0.15$)、Breslow-Day 検定の結果、それぞれ交互作用は認められず、また他の項目に有意差は認められず、両群間の比較可能性に問題はなかった。

① 担当医師判定による臨床効果

担当医師判定による有効率は GFLX 群 93.6% および LVFX 群 86.2% で、有意差は認められなかったが、GFLX 群の有効率が高かった (Table 18)。

② UTI 基準による臨床効果

UTI 基準にしたがい判定した総合臨床効果は、GFLX 群が 94 例中著効 57 例、有効 34 例で、著効と有効を合わせた有効率は 93.6%、LVFX 群が 94 例中著効 62 例、有効 19 例で有効率は 86.2% で、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、有効率の差 (7.4%) の 90% 信頼区間は 0.3%~14.6

Table 16. MIC versus bacteriological response in complicated UTI assessed by UTI criteria (dose finding study)

Isolate	Treatment group	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Not done	Total	
GPB* ¹	<i>S. aureus</i>	L			1/1					2/2							3/3	
		M			1/1	1/1				1/1	1/1						4/4	
		H			2/2					1/1		1/1					3/3	
	<i>S. epidermidis</i>	L							1/1		1/1							2/2
		M							1/1			0/1						1/2
		H			1/1	1/1				1/1								3/3
	<i>Staphylococcus</i> spp.	L			1/1		1/1		1/1								1/1	3/3
		M				4/5			1/1		1/1							7/8
H					3/3	1/1				1/1							5/5	
<i>E. faecalis</i>	L				1/1	5/5	2/2		1/1			0/1					9/10(90.0)	
	M					5/5	2/2		1/1		2/2						10/10(100)	
	H						5/5			1/1	1/1						7/7	
<i>Enterococcus</i> spp.	L		1/1			1/1											2/2	
	M																0/0	
	H					1/1	1/1										2/2	
others	L				1/1	1/1											2/2	
	M		1/1		2/2		1/1	1/1				0/1					5/6	
	H				1/1												1/1	
subtotal	L		1/1	1/1	3/3	8/8	2/2	2/2	1/1	3/3		0/1					21/22(95.5)	
	M		1/1	1/1	7/8	5/5	3/3	3/3	2/2	2/2	0/1	2/3				1/1	27/30(90.0)	
	H			3/3	5/5	2/2	6/6		1/1	2/2	2/2						21/21(100)	
GNB* ²	<i>E. coli</i>	L	3/3	4/4	3/3	1/1						0/1					11/12(91.7)	
		M		8/8	2/2							0/1						10/11(90.9)
		H		11/11														11/11(100)
	<i>Citrobacter</i> spp.	L		1/1								1/1						2/2
		M		1/1			1/1											2/2
		H				1/1		1/1	1/1			1/1						4/4
	<i>Klebsiella</i> spp.	L		1/1	6/6						0/1							7/8
		M			1/1													1/1
H			2/2	2/2													4/4	
<i>Enterobacter</i> spp.	L						1/1										1/1	
	M					1/1											1/1	
	H		1/1	1/1		1/1				0/1							3/4	
<i>S. marcescens</i>	L										1/1						1/1	
	M					2/2	1/1			1/1	1/1	1/1					6/6	
	H										1/1						1/1	
<i>P. aeruginosa</i>	L						1/1		1/1			0/1					2/3	
	M							1/1				0/1	0/1			1/1	2/4	
	H						1/1								1/1	0/1	1/2	
others	L					1/1				0/1							1/2	
	M	1/1	1/1					1/1	1/1			1/1					5/5	
	H				1/1	2/2		2/2	3/3								8/8	
subtotal	L	3/3	6/6	9/9	1/1	1/1	2/2		1/1	0/2	2/2	0/2					25/29(86.2)	
	M	1/1	10/10	3/3		4/4	1/1	2/2	1/1	1/1	1/2	2/3	0/1			1/1	27/30(90.0)	
	H		14/14	3/3	2/2	3/3	2/2	3/3	3/3	0/1	2/2				0/1		32/34(94.1)	
Total	L	3/3	7/7	10/10	4/4	9/9	4/4	2/2	2/2	3/5	2/2	0/3					46/51(90.2)	
	M	1/1	11/11	4/4	7/8	9/9	4/4	5/5	3/3	3/3	1/3	4/6	0/1			1/1	54/60(90.0)	
	H		14/14	6/6	7/7	5/5	8/8	3/3	4/4	2/3	4/4				0/1	1/1	53/55(96.4)	

No. of strains eradicated/no. of strains isolated (%)

*¹ GPB: gram-positive bacteria, *² GNB: gram-negative bacteria

Group L: 100 mg

Group M: 150 mg

Group H: 200 mg

b. i. d. for 7 days

%で、GFLX群のLVFX群に対する同等性（非劣性）が検証された（Table 19）。

③ 細菌学的効果

投与前に尿から分離された285株に対する細菌学的効果をTable 20に示した。GFLX群から分離された145株中135株（93.1%）、LVFX群から分離された140株中127株（90.7%）が消失し、菌消失率に関して両群間に有意差を認めなかった。これをグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて検討した場合、グラム陽性菌の消失率が両群間に有意差を認めないもののGFLX群での消失率が5.2%高く、グラム陰性菌ではLVFX群が0.4%高かった。

菌種別に検討した結果をTable 21に示した。菌種ごとの菌消失率を比較した場合、有意差の検定が可能であった菌種の菌消失率に関していずれも両群間に有意差を

Table 17. Incidence of adverse reactions (dose finding study)

Adverse reactions	Treatment group	No. of patients		Incidence (%)	Statistical test*
		total	adverse reactions		
Clinical	L	48	1	2.1	P = 0.449
	M	46	3	6.5	
	H	48	1	2.1	
	total	142	5	3.5	
Laboratory	L	42	2	4.8	P = 0.691
	M	45	1	2.2	
	H	44	1	2.3	
	total	131	4	3.1	

*Fisher's exact test

Group L: 100 mg

Group M: 150 mg } b. i. d. for 7 days

Group H: 200 mg

Table 18. Clinical efficacy in complicated UTI assessed by doctor in charge (comparative study)

Treatment group	No. of patients	Clinical response (%)				Efficacy (%)	Statistical test	
		excellent	good	fair	poor			
GFLX	94	57 (60.6)	31 (33.0)	4 (4.3)	2 (2.1)	93.6	Wilcoxon excellent + good: χ^2 test	P = 0.719 P = 0.090
LVFX	94	63 (67.0)	18 (19.1)	2 (2.1)	11 (11.7)	86.2		

Efficacy: (excellent + good) / no. of patients \times 100

GFLX: gatifloxacin 200 mg b. i. d. for 7 days

LVFX: levofloxacin 100 mg t. i. d. for 7 days

Table 19. Overall clinical efficacy of the treatment in complicated UTI assessed by UTI criteria (comparative study)

Treatment group	No. of patients	Clinical response (%)			Efficacy (%)	Statistical test	
		excellent	moderate	poor			
GFLX	94	54 (57.4)	34 (36.2)	6 (6.4)	93.6	Test of clinical equivalence (Δ 10%) P = 0.000 Efficacy rate difference: 7.4% 90% confidence interval 0.3%–14.6%	
LVFX	94	62 (66.0)	19 (20.2)	13 (13.8)	86.2		

Efficacy: (excellent + moderate) / no. of patients \times 100

GFLX: gatifloxacin 200 mg b. i. d. for 7 days

LVFX: levofloxacin 100 mg t. i. d. for 7 days

Table 20. Bacteriological response to the treatment in complicated UTI (comparative study)

Isolate	Treatment group	No. of strains	Response		Eradication (%)	Statistical test**
			eradicated	persisted		
GPB*1	GFLX	72	69	3	95.8	P = 0.306
	LVFX	64	58	6	90.6	
GNB**2	GFLX	73	66	7	90.4	P = 1.000
	LVFX	76	69	7	90.8	
Total	GFLX	145	135	10	93.1	P = 0.518
	LVFX	140	127	13	90.7	

*1 GPB: gram-positive bacteria, **2 GNB: gram-negative bacteria, **3: Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin 200 mg b. i. d. for 7 days

LVFX: levofloxacin 100 mg t. i. d. for 7 days

Table 21. MIC versus bacteriological response in complicated UTI assessed by UTI criteria (comparative study)

Isolate	Treatment group	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Not done	Total	Statistical test**	
GPB*1	<i>S. aureus</i>	GFLX			1/1	2/2	1/1			1/1					0/2	1/1	3/3	P=0.464	
		LVPX				1/2												3/5	
	<i>S. epidermidis</i>	GFLX			3/3	4/4			1/1		2/2							11/11(100)	P=0.164
		LVPX			1/1	1/2			1/1		2/2				1/1	0/1		6/8	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	GFLX			1/1	4/4	1/1	1/1		2/2	3/3							12/12(100)	-
		LVPX			4/4	1/1		1/1		1/1	2/2							9/9	
	<i>E. faecalis</i>	GFLX					11/11	13/13	1/1	1/1	3/3	1/1	0/1	1/2		1/1		29/30(96.7)	P=1.000
		LVPX						3/3	15/15	1/1			2/2					23/24(95.8)	
	<i>Enterococcus</i> spp.	GFLX							1/1		1/1	1/1	0/2	1/1				1/3	P=1.000
		LVPX							1/1		1/1	1/1	0/1	1/1				4/5	
others	GFLX		1/1	1/1	5/5	3/3	5/5	1/1	1/1				1/1			2/2	13/13(100)	-	
	LVPX		1/1		1/1	3/3		1/1						1/1		1/1	13/13(100)		
subtotal	GFLX		1/1	5/5	14/14	15/15	15/15	2/2	3/3	10/10	1/1	0/3	3/4	1/1	1/4	2/2	69/72(95.8)	P=0.306	
	LVPX		1/1	5/5	3/4	5/5	9/9	18/18	5/5	3/3	1/1	2/3	3/4			2/2	58/64(90.6)		
<i>E. coli</i>	GFLX	11/11	15/16	2/2	1/1	2/2	2/2										31/32(96.9)	P=0.492	
	LVPX	9/9	15/15	3/3	1/1	2/2	2/2		1/1								33/33(100)		
<i>Citrobacter</i> spp.	GFLX		2/2	1/1				1/1		1/1	1/1		1/1				4/4	-	
	LVPX		1/1					1/1									4/4		
<i>Klebsiella</i> spp.	GFLX		4/4	2/2		1/1	1/1										8/8	-	
	LVPX		2/2	3/3	1/1												6/6		
<i>Enterobacter</i> spp.	GFLX		2/2	1/1		1/1			0/1	1/1		0/1	1/2				4/5	P=1.000	
	LVPX		2/2	2/2								0/1	1/1				6/8		
<i>S. marcescens</i>	GFLX																0/1	P=1.000	
	LVPX								1/1		0/1		1/1				2/3		
<i>P. aeruginosa</i>	GFLX					1/1	1/2				1/1	1/2	0/1		0/2		4/6	P=1.000	
	LVPX						3/3					1/1	0/1				4/7		
others	GFLX	2/2	2/2	1/1	2/2	3/3	1/1	1/1		2/2		1/1	1/1	0/1	1/2		15/17(88.2)	P=1.000	
	LVPX	2/2	2/2	5/5	3/3	1/1	1/1			0/1							14/15(93.3)		
subtotal	GFLX	13/13	23/24	6/6	3/3	7/7	3/4	1/1	0/1	4/4	1/1	2/4	2/2	0/1	1/2		66/73(90.4)	P=1.000	
	LVPX	11/11	22/22	14/14	5/5	4/4	6/6	1/1	2/2	0/1	1/2	1/2	2/4	0/2	0/2		69/76(90.8)		
Total	GFLX	13/13	24/25	11/11	17/17	22/22	18/19	3/3	3/4	14/14	2/2	2/7	2/2	1/2	1/2	2/2	135/145(93.1)	P=0.158	
	LVPX	11/11	23/23	19/19	8/9	9/9	15/15	19/19	7/7	3/4	2/3	3/5	5/8	1/6	1/6	2/2	127/140(90.7)		

No. of strains eradicated/no. of strains isolated (%)

*1 GPB: gram-positive bacteria, *2 GNB: gram-negative bacteria, *3 Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin 200 mg b. i. d. for 7 days

LVPX: levofloxacin 100 mg t. i. d. for 7 days

認めなかった。両群ともに *Pseudomonas aeruginosa* の消失率が他菌種より若干低かったが、両群間に差は認めなかった。

④ 安全性

自・他覚的副作用は、Table 22 に示したように GFLX 群 6/118 例 (5.1%)、LVFX 群 9/118 例 (7.6%) に認められたが、両群間に有意差を認めなかった。臨床検査値異常についても GFLX 群 6/107 例 (5.6%)、LVFX 群 3/104 例 (2.9%) に認められたが、両群間に有意差を認めなかった。自・他覚的副作用と臨床検査値におよぼす影響を総合的に勘案した概括安全度についても両群間に有意差を認めなかった (Table 23)。

Table 22. Incidence of adverse reactions (comparative study)

Adverse reactions	Treatment group	No. of patients		Incidence (%)	Statistical test*
		total	adverse reactions		
Clinical	GFLX	118	6	5.1	P=0.595
	LVFX	118	9	7.6	
Laboratory	GFLX	107	6	5.6	P=0.499
	LVFX	104	3	2.9	

*Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin 200 mg b. i. d. for 7 days

LVFX: levofloxacin 100 mg t. i. d. for 7 days

Table 23. Overall safety rating (comparative study)

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	Safety (%)	Statistical test
GFLX	110	98 (89.1)	6 (5.5)	5 (4.5)	1 (0.9)	94.5	Wilcoxon P=0.954 safe + almost safe: χ^2 test P=0.961
LVFX	107	95 (88.8)	6 (5.6)	6 (5.6)		94.4	

Safety: (safe + almost safe)/no. of patients \times 100

GFLX: gatifloxacin 200 mg b. i. d. for 7 days

LVFX: levofloxacin 100 mg t. i. d. for 7 days

Table 24. Clinical efficacy in urethritis assessed by doctor in charge related to daily dose (open label study)

Diagnosis	Dose* (mg \times times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Gonococcal or gonococcal/chlamydial urethritis	100 \times 2	1		1			1/1
	150 \times 2	6	6				6/6
	200 \times 2	41	28	12		1	97.6
Chlamydial urethritis	150 \times 2	5	2	3			5/5
	200 \times 2	45	38	7			100
	others	4	3	1			4/4
Nongonococcal -nonchlamydial urethritis	150 \times 2	1		1			1/1
	200 \times 2	36	30	4	1	1	94.4
	others	5	2	3			5/5
Other urethritis	150 \times 2	1		1			1/1
Total		145	109	33	1	2	97.9

Efficacy: (excellent + good)/no. of patients \times 100

*received for 3-14 days

3) 淋菌性尿道炎, 非淋菌性 (クラミジア性) 尿道炎

(1) 担当医師判定による臨床効果

淋菌性尿道炎 (淋菌性・クラミジア性尿道炎を含む) 48 例における、担当医師判定による臨床効果を Table 24 に示したが、著効 34 例、有効 13 例で有効率は 97.9% であった。同様に非淋菌性・クラミジア性尿道炎 54 例における担当医師判定は著効 43 例、有効 11 例で有効率は 100%、その他の尿道炎 43 例においては著効 32 例、有効 9 例、やや有効 1 例で有効率は 95.3% であった。

(2) UTI 基準 (追補) による臨床効果

UTI 基準 (追補) により効果判定が可能であった淋菌性尿道炎は 40 例で、投与 3 日後の総合臨床効果は著効が 34 例、有効が 6 例で、有効率は 100% であった (Table 25)。また、非淋菌性・クラミジア性尿道炎に対する UTI 基準 (追補) による総合臨床効果は、7 日後判定では著効 32 例、有効 10 例、無効 1 例、14 日後判定では著効 40 例、有効 1 例で、有効率はそれぞれ 97.7%、100% であった (Table 26)。

(3) 分離された淋菌に対する MIC

分離された淋菌 36 株に対する MIC を Table 27 に示した。GFLX の MIC₉₀ は 0.063 μ g/mL と ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) よりも 4~8 倍強かった

Table 25. Overall clinical efficacy in gonococcal urethritis on the 3rd day of treatment assessed by UTI criteria (open label study)




WBC in smear or urine	WBC in smear of first voided urine		Effect on <i>N. gonorrhoeae</i>
	Cleared	Unchanged	
<i>N. gonorrhoeae</i>			
Eliminated	34	6	40 (100%)
Unchanged			
Effect on WBC	34 (85.0%)	6 (15.0%)	patient total 40
 excellent	34 (85.0%)	Overall efficacy 40/40 (100%)	
 moderate	6 (15.0%)		
 poor (including failure)	0		

Table 26. Overall clinical efficacy in chlamydial urethritis assessed by UTI criteria (open label study)




	Days of observation	WBC in smear of first voided urine		Effect on <i>C. trachomatis</i>
		cleared	unchanged	
<i>C. trachomatis</i>	7	32	10	42 (97.7%)
	14	40	1	41 (100%)
un- changed	7	1		1 (2.3%)
	14			0 (0%)
Effect on WBC	7	33 (76.7%)	10 (23.3%)	patient total 43
	14	40 (97.6%)	1 (2.4%)	41
 excellent	7	32 (74.4%)	Overall efficacy day 7: 42/43 (97.7%) day 14: 41 (100%)	
	14	40 (97.6%)		
 moderate	7	10 (23.3%)		
	14	1 (2.4%)		
 poor	7	1 (2.3%)		
	14	0 (0%)		

Table 27. Antibacterial activity of several antimicrobial agents against *Neisseria gonorrhoeae* isolated from patients (open label study)

Isolate (no. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Geometric mean MIC	Mode
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (36)	gatifloxacin	0.002–0.25	0.008	0.063	0.012	0.008
	ciprofloxacin	0.002–0.5	0.008	0.25	0.016	0.004
	ofloxacin	0.008–1.0	0.016	0.5	0.041	0.016
	ceftriaxone	≤ 0.001 –0.063	0.008	0.031	0.007	0.004

が、一部にフルオロキノロン薬に低感受性の株も認められた。

4) 前立腺炎

(1) 担当医師判定による臨床効果

急性細菌性前立腺炎 8 例に対する担当医師判定による臨床効果は著効 5 例，有効 3 例，慢性細菌性前立腺炎 23 例では著効 4 例，有効 17 例，やや有効 2 例で有

効率は 91.3% であり，慢性非細菌性（クラミジア性）前立腺炎の 1 例は著効であった（Table 28）。

(2) UTI 基準（追補）による臨床効果

急性細菌性前立腺炎に対する UTI 基準（追補）による総合臨床効果は，7 日間判定の症例では 7 例中 7 例が，14 日間判定の症例でも 6 例中 6 例が有効以上であった。慢性細菌性前立腺炎においても，14 日後の判定で 18 例

Table 28. Clinical efficacy in prostatitis assessed by doctor in charge related to daily dose (open label study)

Diagnosis	Dose* ¹ (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Acute bacterial	200×2	8	5	3			8/8
Chronic bacterial	200×2	19	4	14	1		94.7
	others	4		3	1		3/4
Chronic nonbacterial* ²	200×2	1	1				1/1
Total		32	10	20	2		93.8

Efficacy: (excellent + good)/no. of patients ×100

*¹ received for 3–14 days, *² Chlamydial prostatitis

Table 29. Overall clinical efficacy in prostatitis assessed by UTI criteria (open label study)

Type of prostatitis	Day* ¹	No. of patients	Clinical response			Efficacy (%)
			excellent	moderate	poor	
Acute bacterial	7	7	4	3		7/7
	14	6		6		6/6
Chronic bacterial	14	18	7	11		100
Chronic nonbacterial* ²	14	1	1			1/1

Efficacy: (excellent + moderate)/no. of patients ×100

*¹ Day of observation, *² Chlamydial prostatitis

Table 30. MIC versus bacteriological response in bacterial prostatitis assessed by UTI criteria (open label study)

Isolate	MIC (µg/mL)								Total
	≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	Not done	
GPB* ¹	<i>S. aureus</i>							1/1	1/1
	<i>S. epidermidis</i>		1/1	1/1			1/1	1/1	4/4
	<i>S. haemolyticus</i>		1/1				1/1		2/2
	<i>S. agalactiae</i>				2/2				2/2
	<i>E. faecalis</i>					2/2	4/4		6/6
	others			1/1	1/1				
subtotal		2/2	2/2	3/3	2/2	5/5	2/2	1/1	17/17 (100)
GNB* ²	<i>E. coli</i>	10/10	1/1	1/1	1/1				13/13 (100)
	<i>K. pneumoniae</i>	1/1							1/1
	<i>P. mirabilis</i>				1/1				1/1
	<i>S. marcescens</i>						1/1		1/1
	<i>Pseudomonas</i> sp.				1/1				1/1
subtotal	11/11	1/1	1/1	3/3			1/1		17/17 (100)
Total	11/11	3/3	3/3	6/6	2/2	5/5	3/3	1/1	34/34 (100)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated (%)

*¹ GPB: gram-positive bacteria, *² GNB: gram-negative bacteria

中7例が著効, 11例が有効で有効率は100%であった (Table 29)。

(3) 治癒判定

UTI基準(追補)により判定された症例の一部については治癒効果も検討された (Table 29)。急性細菌性前立腺炎では, 休薬2週後の評価可能症例6例のすべてに治癒効果が認められた。一方, 慢性細菌性前立腺炎では, 休薬2週後の評価可能症例は7例でいずれの症例にも治癒効果が認められたが, 休薬4週後の評価可能症例7例では, 7例中6例に治癒効果が, 1例に再燃が認められた。

(4) 細菌学的効果

投与前に前立腺圧出液またはVB₃から分離された34株に対する細菌学的効果を Table 30に示したが, 34株全株が消失した。また, MICを測定し得た分離株33株はすべて1.56 µg/mL以下であった。

5) 精巣上体炎

(1) 担当医師判定による臨床効果

精巣上体炎8例に対する担当医師判定による臨床効果は, 著効5例, 有効2例, やや有効1例であった (Table 31)。

Table 31. Clinical efficacy in epididymitis assessed by doctor in charge related to daily dose (open label study)

Diagnosis	Dose* ¹ (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Epididymitis	100×2	1	1				1/1
	100×3	1			1		0/1
	200×1	1	1				1/1
	200×2	2	2				2/2
	300×1	2		2			2/2
	others* ²	1	1				1/1
Total		8	5	2	1		7/8

Efficacy: (excellent + good) /no. of patients ×100

*¹ received for 3–14 days, *² 200 mg×2→100 mg×2

III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬は、1984年に norfloxacin (NFLX) が臨床に供されたのを皮切りに、それ以降体内動態の改善、抗菌力の向上および安全性の改善をめざして各種の薬剤が開発されており、各科感染症の治療に広く用いられている。

泌尿器科領域では基礎疾患を有する複雑性尿路感染症において、原因菌としてグラム陰性菌 (GNB) に加え、*E. faecalis* やコアグラールゼ陰性 *Staphylococci* (CNS) のようなグラム陽性菌 (GPB) が増加していることが報告されており²¹⁾、GPB に対しても強力な抗菌活性を有する薬剤が求められている。GFLX は 8 位にメトキシ基を導入することにより GNB に対する抗菌力を維持しつつ、*Streptococcus pneumoniae*、*E. faecalis* をはじめとする GPB や嫌気性菌に対しても抗菌活性が増強された¹⁻⁵⁾。さらに、GFLX は、淋菌および *Chlamydia trachomatis* に対して強い抗菌力を示し、淋菌性およびクラミジア性尿道炎に対しても高い有効性が期待できる。

フルオロキノロン系抗菌薬の黄色ブドウ球菌や肺炎球菌における標的酵素は DNA ジャイレースとトポイソメラーゼ IV であり、従来の薬剤はどちらかを強力に阻害することで抗菌作用を発揮した。それに対し GFLX は両酵素を強力に同程度の濃度で阻害するデュアルインヒビターとして作用することが判明し、そのためにどちらかの酵素の遺伝子に変異しても MIC が大きく上昇する可能性が少なく、耐性が獲得されにくいことが示唆されている^{22, 23)}。

泌尿器科領域感染症に対する GFLX の臨床試験の成績はすでに報告されているが¹⁰⁻¹⁷⁾、今回の照合調査実施により、前期¹⁰⁾および後期第 II 相試験¹¹⁾、用量設定試験¹²⁾、二重盲検比較試験¹³⁾において評価対象症例数に変更があったものの、再解析した結果、各臨床試験における有効性、安全性などの成績はすでに報告されている成績とほとんど相違がなく、用量設定試験および比較試験における設定用量、同等性などの結論にも相違のないことが確認された。

以下に、疾患別の GFLX の臨床成績をまとめる。

① 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) において、担当医師判定で 95.8% (137/143 例)、UTI 基準による判定で 99.1% (116/117 例) の有効率が得られ、著効率はそれぞれ 78.3% (112/143 例)、81.2% (95/117 例) と高率であった。特に急性単純性膀胱炎については 100 mg×2/日の 3 日間投与と 7 日間投与を二重盲検法で比較したが、臨床効果および治療効果において両投与期間に有意差を認めず、3 日間投与で十分な治療効果の得られることがわかった。このことは副作用の軽減、医療コストの面からも有用であろう。急性単純性膀胱炎患者からの分離株 140 株では、MIC が 6.25 μg/mL であった *E. coli* 1 株を除きすべての株が消失しており、GFLX の強い抗菌力が優れた臨床効果に反映されたと考えられる。

② 複雑性尿路感染症 (複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎、前立腺術後感染症) においては、カテーテル留置症例を含めて担当医師判定で 85.4% (386/452 例)、UTI 判定でも 85.4% (356/417 例) の有効率であり、著効率はそれぞれ 54.6% (247/452 例)、55.4% (231/417 例) であった。難治度が高く治療に苦慮する機会が多いカテーテル留置症例²⁴⁾での有効率は UTI 判定で 69.4% (25/36 例) を示し、類薬の有効率 23~57%²⁵⁻²⁷⁾ に比べて優れた成績であった。UTI 基準で評価された症例 417 例の尿から分離された 677 株に対する細菌学的効果は、全体で 90.3% (611/677 株)、GPB で 92.9% (273/294 株)、GNB で 88.3% (338/383 株) の菌消失率であり、また複雑性尿路感染症の主要な原因菌の菌消失率は、*E. faecalis* で 93.5% (116/124 株)、*Staphylococcus epidermidis* で 91.2% (31/34 株)、*E. coli* で 96.5% (136/141 株)、*Klebsiella* spp. で 89.7% (35/39 株)、*P. aeruginosa* で 59.5% (25/42 株) であった。LVFX との比較試験において GNB の菌消失率は GFLX 群と LVFX 群が同程度であったが、GPB の消失率はそれぞれ 95.8%、90.6% で両群間に有意差を認めないものの GFLX 群が 5.2% 上回った (Table 21)。これは、GPB

に対する抗菌力が増強された GFLX の特徴が現れた結果と思われ、近年 *E. faecalis* や CNS などの GPB が原因菌としての割合を増している²¹⁾ことを考えると、GFLX の臨床における有用性は高い。

③ 淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎（クラミジア性尿道炎、非淋菌・非クラミジア性尿道炎）において、担当医師判定で 97.9%（142/145 例）、UTI 判定で 98.8%（82/83 例）の有効率であり、著効率はそれぞれ 75.2%（109/145 例）、79.5%（66/83 例）と高率であった。UTI 判定において、淋菌性尿道炎 40 例では 3 日間の投与で全例に淋菌の消失を認め、有効率は 100% であった（Table 25）。今回の臨床例から分離された淋菌に対する GFLX の MIC₉₀ 値 0.063 μg/mL で GFLX は CPFX、OFLX に比べて 4~8 倍強い抗菌力を示した。本邦においてはフルオロキノロン薬の男子尿道炎への繁用に伴うキノロン耐性淋菌の増加が問題になりつつあり、治療失敗例も報告されている²⁸⁾。GFLX は淋菌に対して強い抗菌力を有するとともに、キノロン耐性の原因とされる DNA ジャイレースの *gyrA* 遺伝子、トポイソメラーゼ IV の *parC* 遺伝子に変異を有する株に対しても強い抗菌力を示すことが報告されており²⁹⁾、淋菌性尿道炎の治療での有用性が期待される。一方、クラミジア性尿道炎においては、臨床効果の有効率および菌消失率はともに 7 日間の投与で 97.7%、14 日間で 100% であり（Table 26）、クラミジア性尿道炎の治療には十分満足できる成績であった。また、近年、非淋菌性・非クラミジア性尿道炎の原因菌として *Mycoplasma genitalium* が注目されている³⁰⁾が、多くの症例では原因菌は不明である。その治療はクラミジア性尿道炎に準じて行われているが、その有効率は必ずしも高くなく、今回の検討で 95.2%（40/42 例）の有効率、76.2%（32/42 例）の著効率が得られたこと（Table 24）は、本剤の特徴と思われる。

このように、淋菌性、または非淋菌性尿道炎の治療において有効性の高い薬剤と考えられるが、最近の淋菌のキノロン耐性化に鑑み、漫然と使用することは控えることも念頭におく必要がある。

④ 前立腺炎（急性細菌性前立腺炎、慢性細菌性前立腺炎）において、担当医師判定で 93.8%（30/32 例）、UTI 判定で 100%（26/26 例）の有効率で、著効率はそれぞれ 31.3%（10/32 例）、46.2%（12/26 例）であり、臨床例の前立腺圧出液または VB₃ から分離された 34 株はすべて除菌された。また、休薬 2 週間後において急性および慢性細菌性前立腺炎のいずれも 7 例全例に、休薬 4 週間後では慢性細菌性前立腺炎の 7 例中 6 例に治癒効果を認め、GFLX は前立腺炎の治療において高い有効性と治癒効果を期待できる薬剤であると考えられる。

細菌性前立腺炎は泌尿器科領域における難治性感染症のひとつで、その主たる理由は前立腺組織、前立腺液への薬剤の移行性の不良に起因している。泌尿器科領域感

染症患者において検討された GFLX の前立腺組織中濃度は投与後 2 時間、4 時間の平均はそれぞれ 3.17 μg/g、2.80 μg/g、同様に対血清比の平均は 1.92、1.63 であった。またボランテアにおける前立腺液中濃度も投与後 2 時間、4 時間の平均はそれぞれ 1.56 μg/mL、1.24 μg/mL、同様に対血清比の平均は 0.98、1.03 であり（Table 2）、フルオロキノロン薬のなかでも前立腺への移行性の高い部類に入る³¹⁾と考えられる。今回得られた高い有効率と菌消失は、GFLX の前立腺への良好な移行性に加えて前立腺炎の原因菌である *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*E. faecalis* などに対する強い抗菌力¹⁻³⁾が臨床的に示されたものと考えられる。

⑤ 精巣上体炎において、担当医師判定で 87.5%（7/8 例）の有効率であった。今回の検討では原因菌を検索できた症例はなかったが、急性精巣上体炎の原因菌としては GNB が主であり、若年層では *C. trachomatis* の可能性も高いとされる³¹⁾。これらの菌に対する GFLX の抗菌力は強く¹⁻³⁾、加えて精巣上体組織への移行性も良好（2 例の成績で組織濃度は 2.82~3.26 μg/g、対血清比 2.86~4.09; Table 2）であることから、精巣上体炎の治療において有効性が期待されるが、さらに今後の検討が必要であろう。

以上の検討結果より、GPB から GNB およびクラミジアなどの特殊菌までの広範囲に強い GFLX の抗菌力と良好な組織移行性とがあいまって、GFLX は単純性尿路感染症をはじめ、複雑性尿路感染症、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、前立腺炎などの泌尿器科領域感染症に対して高い有効性を示す薬剤であると考えられる。

謝 辞

GFLX の臨床開発当初から代表世話人として御指導・御鞭撻賜りました故副島林造先生に深謝いたします。

文 献

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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) 山本隆雄, 福田秀行, 庭田 寧, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の *in vivo* 抗菌力。日化療会誌 47(S-2): 12~19, 1999
- 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) Wakabayashi E, Kitamura Y, Kuninishi Y, et al.: Possible Role of Drug Photodegradation in Fluoroquinolone (FQ)-Induced Phototoxicity in Mice. 41 st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2001
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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 の後期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 47 (S-2): 308~322, 1999
- 12) 河田幸道, 熊本悦明, 広瀬崇興, 他: 複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin の用量設定試験。日化療会誌 47 (S-2): 438~451, 1999
- 13) 河田幸道, 坂 義人, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin と levofloxacin の比較検討。日化療会誌 47: 662~679, 1999
- 14) 津川昌也, 那須良次, 公文裕巳, 他: 急性単純性膀胱炎に対する gatifloxacin の治療効果の検討。日化療会誌 47: 772~785, 1999
- 15) 津川昌也, 門田晃一, 公文裕巳, 他: 前立腺炎に対する gatifloxacin の臨床的検討。日化療会誌 47: 843~851, 1999
- 16) 河田幸道, 出口 隆, 安田 満, 他: 淋菌性および非淋菌性尿道炎に対する gatifloxacin の臨床効果。日化療会誌 47: 786~793, 1999
- 17) 河田幸道, 高橋義人, 斎藤 功, 他: カテーテル留置に伴う複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin の有用性の検討。日化療会誌 47: 680~691, 1999
- 18) 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
- 19) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版) 追補。Chemotherapy 39: 894~932, 1991
- 20) 抗菌薬臨床評価法制定委員会泌尿器科系委員会 (委員長: 河田幸道): UTI 薬効評価基準 (第4版暫定案)。日化療会誌 45: 203~247, 1997
- 21) 林 秀治, 米田尚生, 原田吉将, 他: 外来患者における尿路感染症分離菌の変遷と薬剤感受性。西日泌尿 56: 222~227, 1994
- 22) Takei M, Fukuda H, Kishii R, et al.: Target Preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. Antimicrob. Agents Chemother. 45: 3544~3547, 2001
- 23) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 43: 410~412, 1999
- 24) 津川昌也, 公文裕巳: 基礎疾患に基づく尿路感染症に対する適正な抗菌性化学療法—初回治療薬の選択を中心に—。化学療法の領域 14: 60~67, 1998
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) Deguchi T, Yasuda M, Saito I, et al.: Quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. J. Infect. Chemother. 3: 73~84, 1997
- 29) Deguchi T, Yasuda M, Nakano M, et al.: Comparison of *in vitro* antimicrobial activity of AM-1155 with those of tosufloxacin and fleroxacin against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* harboring quinolone resistance alterations in GyrA and ParC. Chemotherapy (Basel) 43: 239~244, 1997
- 30) Deguchi T, Komeda H, Yasuda M, et al.: *Mycoplasma genitalium* in non-gonococcal urethritis. Int. J. STD AIDS 6: 144~146, 1995
- 31) 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, 他 編) p.182~188, ライフ・サイエンス, 東京, 1991

Clinical studies of gatifloxacin, a new fluoroquinolone, in genitourinary tract infections

Yukimichi Kawada¹⁾ and Hiroyuki Ohmori²⁾

¹⁾Department of Urology, Inuyama Central Hospital, 6 Goromaru Futakozuka, Inuyama, Aichi 484-8511, Japan

²⁾Department of Urology, Okayama Rosai Hospital

We published clinical study results on gatifloxacin (GFLX) in genitourinary tract infections in earlier issues of this journal. Recollection of case reports with source data has shown the necessity of some corrections in published papers. We therefore collectively report results based on our reanalysis of all data.

1. Overview of reanalysis

The overall conclusion of clinical efficacy after reanalysis is consistent with the previous conclusion reported. Statistical analysis of data from the dose-finding study and the double-blinded comparative study showed that results of reanalysis do not differ in either of the studies from results already reported.

2. Clinical pharmacokinetics and tissue penetration

GFLX was reconfirmed to have good transfer into serum and urine. Tissue concentrations in the prostate and epididymis were higher than that in serum. GFLX penetrated into prostate fluid and showed almost the same concentration as that in serum.

3. Clinical efficacy

1) Acute uncomplicated urinary tract infections

Overall clinical efficacy by criteria of the Japanese UTI Committee (UTI criteria) was 99.1% in acute uncomplicated cystitis. The double-blinded study showed no significant difference in final cure based on UTI criteria between 3-day treatment and 7-day treatment with GFLX at 100 mg, twice a day.

2) Complicated urinary tract infections

Overall clinical efficacy by UTI criteria was 80.8% in complicated urinary tract infections in open label studies. In the dose-finding study, the efficacy of GFLX at 200 mg, twice a day, was higher than that at other doses or regimens, although there was no statistically significant difference. Thus, the dosage of 200 mg of GFLX, twice a day, was considered optimal for treatment of urinary tract infections. The clinical equivalency of GFLX to levofloxacin was confirmed at $\Delta=10\%$ in evaluation of efficacy in the double-blinded comparative study.

3) Urethritis

MIC₉₀ of GFLX against 36 strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated from urethritis patients was 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Overall clinical efficacy by UTI criteria was 100% in gonococcal urethritis. Overall clinical efficacy in chlamydial urethritis was 100% after 14 days of treatment.

4) Prostatitis

Overall clinical efficacy by UTI criteria was 100% in both acute and chronic bacterial prostatitis.

5) Epididymitis

Clinical efficacy evaluated by the doctor in charge was "good" or "excellent" in 7 of 8 patients with epididymitis.

In conclusion, results indicate that GFLX is one of the most highly effective drugs in the treatment of genitourinary tract infections.