

## 【原著・臨床】

## 複雑性尿路感染症を対象とした cefcapene pivoxil と levofloxacin の臨床成績の比較

『UTI 薬効評価基準 (第4版暫定案)』による判定

松井 隆<sup>1)</sup>・荒川 創一<sup>2)</sup>・川端 岳<sup>2)</sup>・田中 一志<sup>2)</sup>・吉行 一馬<sup>2)</sup>・守殿 貞夫<sup>2)</sup>  
 三田 俊彦<sup>3)</sup>・片岡 頌雄<sup>4)</sup>・松本 修<sup>5)</sup>・岡 伸俊<sup>6)</sup>・大前 博志<sup>6)</sup>・山下真寿男<sup>7)</sup>  
 藤井 明<sup>8)</sup>・宮崎 茂典<sup>9)</sup>・森下 真一<sup>10)</sup>・山崎 浩<sup>11)</sup>・桑山 雅行<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup>高砂市民病院泌尿器科\*, <sup>2)</sup>神戸大学医学部泌尿器科学教室<sup>3)</sup>三田・寺杉泌尿器科医院, <sup>4)</sup>市立西脇病院泌尿器科<sup>5)</sup>三木市民病院泌尿器科, <sup>6)</sup>原泌尿器科病院<sup>7)</sup>明石市民病院泌尿器科, <sup>8)</sup>新日鉄広畑製鉄所病院泌尿器科<sup>9)</sup>三田市民病院泌尿器科, <sup>10)</sup>鐘紡記念病院泌尿器科<sup>11)</sup>神戸労災病院泌尿器科, <sup>12)</sup>穴栗総合病院泌尿器科

(平成16年3月25日受付・平成16年5月21日受理)

カテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対する経口セフェム系抗生物質 cefcapene pivoxil (CFPN-PI) の有用性を客観的に検証する目的で, キノロン系抗菌薬 levofloxacin (LVFX) を対照薬とした封筒法による比較試験を行った。両薬剤とも1回100mgを1日3回, 7日間投与した後, 『UTI 薬効評価基準 (第4版暫定案)』に従って臨床効果を判定した。両群の背景因子に有意差を認めなかった。早期判定(投薬終了直後)における総合臨床効果(有効率)はCFPN-PI投与群32例で84.4%, LVFX投与群36例で86.1%であった。後期判定(投薬終了1週間後)の Microbiological outcome は, CFPN-PI投与群27例で eradication が66.7%, failure が33.3%, LVFX投与群29例で eradication が81.5%, failure が24.1%であった。治癒判定(投薬終了1カ月後)の Microbiological outcome においては, CFPN-PI投与群13例で eradication が76.4%, failure が23.1%, LVFX投与群12例で eradication が58.3%, failure が41.7%であった。いずれの判定においても両群間に有意差は認められなかった。副作用はCFPN-PI投与群で77例中1例(1.3%), LVFX投与群で75例中3例(4.0%)に認められたが, 両群間で発現率に有意差は認められなかった。これらの成績から, 治癒判定をエンドポイントとする『UTI 薬効評価基準(第4版暫定案)』を用いた検討において, カテーテル非留置で適応菌種による複雑性尿路感染症を対象とした試験で, CFPN-PIはLVFXと同等の成績を示し, その有用性が検証された。

**Key words:** cefcapene pivoxil, levofloxacin, control study

cefcapene pivoxil (CFPN-PI) は塩野義製薬株式会社で開発され, 1997年6月に発売された経口用セフェム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し, 開発段階での尿路感染症に対する一般臨床試験において高い臨床効果と細菌学的効果を示した。同じ経口セフェム系薬剤の ceftam pivoxil (CFTM-PI) を対照薬とし複雑性尿路感染症を対象として行われた『UTI 薬効評価基準 (第3版)』に基づく二重盲検比較試験では, 総合臨床効果でCFPN-PIの有効率は77.7%, CFTM-PIの有効率は67.3%と有意の差ではないがCFPN-PIのほうが高い有効率を示していた<sup>1)</sup>。

今回, 泌尿器科領域の感染症に対して最もよく使用されているキノロン系の代表的な薬剤である levofloxacin (LVFX) を対照薬とし, 治癒判定をエンドポイントとする新たな評価基準である『UTI 薬効評価基準(第4版暫定案)』(以下第4版暫定案)に従って, 封筒法にて比較試験を行うことによりCFPN-PIの有用性を検証した。

### I. 対象と方法

#### 1. 参加施設

本試験は神戸大学および関連12施設により構成された「神戸UTI研究会(代表 守殿貞夫)」で実施された多施設研究である。プロトコールは第4版暫定案に準じて作成した。本研究では研究会の中に小委員会(守殿貞夫,

Table 1. Patient profiles (1)

		CFPN	LVFX
Patients enrolled		81	78
Exclusion	No bacteria detected before administration	1	4
	Bacteria less than 10 <sup>4</sup> CFU/mL	7	3
	Detection of <i>candida</i>	2	3
	No underlying disease	1	0
	Detection of <i>Coynebacterium</i> only	1	0
	Detection of other <i>Pseudomonas aeruginosa</i> or <i>Enterococcus faecalis</i>	29	22
Sub total		41	32
Drop out	No visit after initial consultation	3	2
	Violation of examination schedule	3	4
	Shortage of administration period	0	3
	No examination of microbiological test at the end of administration	2	1
Sub total		8	10
Patient evaluated for efficacy		32	36

荒川創一，川端岳，松井隆，宮崎茂典)を設け，症例の取り扱い，早期薬効判定，後期薬効判定，治癒判定等について検討し，その評価を決定した。

## 2. 実施期間と対象症例

対象は2000年4月～2002年8月に「神戸UTI研究会」の各施設を受診した尿路に基礎疾患を有するカテーテル非留置の複雑性尿路感染症で，第4版暫定案の基準を満たしておりCFPN-PIとLVFXの両方の適応菌が検出された患者とした。したがって，腸球菌と緑膿菌検出例は除外した。

なお，担当医は本試験の開始に先立ち，被験者に文書に基づき説明し，同意を取得した。

## 3. 投与方法と割り付け

投与方法は，両剤とも1回1錠(100mg)を1日3回毎食後に経口投与した。投与期間は7日間とした。試験デザインは，無作為割付(封筒法)による2群間比較試験により行った。

## 4. 臨床効果の判定

投薬前，投薬後，投薬終了5～9日後および投薬終了4～6週間後の各時点で判定に必要な検査および観察を行った。

### 1) 薬効評価基準による効果判定

- ①効果判定の時期：臨床効果は，投与終了時，投薬終了5～9日後および投薬終了4～6週間後に判定する。
- ②投薬終了時における臨床効果の判定(早期薬効判定)は，総合臨床効果，膿尿に対する効果，細菌尿に対する効果，および細菌学的効果について行う。
- ③投薬終了5～9日後における臨床効果の判定(後期薬効判定)の対象症例は投薬終了時の総合臨床効

果が「著効」または「有効」と判定された症例とし，Clinical outcome，Microbiological outcomeを判定する。ただし，早期薬効判定で無効と判定された症例はいずれもfailureとして集計に加える。

- ④投薬終了4～6週間後における臨床効果の判定(治癒判定)の対象症例は後期薬効判定のClinical outcomeがEradicationと判定された症例とし，Clinical outcome，Microbiological outcomeを判定する。

### 2) 担当医による判定

担当医師は，投与7日後(投与終了時)に，自覚症状，他覚所見および検査所見の推移をもとに①著効，②有効，③やや有効，④無効の4段階で臨床効果を判定する。

### 5. 安全性の評価

試験薬剤の投与中に起こった随伴症状および臨床検査値の異常変動について検討し，安全性を評価した。

### 6. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌は各施設でdip-slide(ウリカルトE)を用いて，24時間培養後に菌数を判定し，直ちに三菱化学ビーシーエルに送付し菌種の同定を行った。検出された細菌については，日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法にてCFPNとLVFXの最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

### 7. データの解析

データの解析はノンパラメトリック法を用い，データの性質に応じてWilcoxonの順位和検定， $\chi^2$ 検定あるいは直接確率計算法などを用い，有意水準は両側5%とした。

Table 2. Patient profiles (2)

Item	Category	CFPN	LVFX	Statistics
		32	36	
Gender	male	14	16	F : NS ( p = 1.0000 )
	female	18	20	
Age ( years )	40-49	2	2	W : NS ( p = 0.1153 )
	50-59	5	3	
	60-69	8	8	
	70-79	13	14	
	80	4	9	
Hospitalization status	inpatient	1	1	F : NS ( p = 1.0000 )
	outpatient	31	35	
Diagnosis	cystitis	31	34	F : NS ( p = 1.0000 )
	pyelonephritis	1	2	
Underlying disease	neurogenic bladder	14	14	F : NS ( p = 0.7166 )
	neurogenic bladder, prostatic hyperplasia	2	7	
	neurogenic bladder, other	2	1	
	prostatic hyperplasia	7	7	
	prostatic hyperplasia, other	2	1	
	prostatic cancer	1	0	
	prostatic cancer, other	0	1	
	renal stone	2	2	
	bladder cancer	0	1	
Group of infection type for UTI	G-3	0	2	W : NS ( p = 0.3138 )
	G-4	20	24	
	G-6	12	10	
Type of infection	monomicrobial infection	20	26	F : NS ( p = 0.4437 )
	polymicrobial infection	12	10	
Subjective symptoms before administration	Yes	23	32	F : NS ( p = 0.1213 )
	No	9	4	

F: Fisher's exact probability test, W: Wilcoxon rank sum test, W:  $\chi^2$  test

## II. 結 果

### 1. 検討症例

対象は投薬が確認された159例である。そのうち、患者条件に違反した22例およびCFPN-PIの適応菌種でない腸球菌および緑膿菌等の検出症例51例合計73例が除外となった。また、服薬の不完全な症例と投薬後来院しなかった症例等の脱落症例が18例あった。それらを除いた68例が今回の有効性の評価対象症例となった。68例の内訳はCFPN-PIを投与された群(以下CFPN群と略す)32例とLVFXを投与された群(以下LVFX群と略す)36例であった( Table 1 )。

### 2. 背景因子

このCFPN群32例とLVFX群36例の患者背景は、性別、年齢別、入院・外来別、診断名別、基礎疾患別、UTI群別、感染状況、投与前の自覚症状の有無別、分離菌の分布別、両群のCFPNとLVFXのMICの分布のいずれに

おいても、CFPN群とLVFX群には有意差は認められなかった( Table 2, 3, Fig. 1 )。

### 3. 後期薬効判定および治癒判定

後期薬効判定対象症例は早期判定時の無効10例およびその後の来院違反による脱落12例を除くCFPN群22例、LVFX群24例の計46例が評価対象症例となった。なお、投与終了時の早期薬効判定で無効であったCFPN群5例、LVFX群5例の計10症例は、第4版暫定案に従って後期薬効判定でfailureとして加えて集計した( Table 4 )。

治癒判定対象症例は後期判定時採用症例46例のうちMicrobiological outcomeでfailureとされた9例を除くeradicationの37例が対象となり、その後の来院違反等による脱落12例を除くCFPN群13例、LVFX群12例の計25例が最終的な治癒判定の評価対象症例となった( Table 5 )。

Table 3. Clinical isolates before administration

Clinical isolates		CFPN	LVFX
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	6
	CNS	3	0
	- <i>Streptococcus</i>	1	1
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	2
	<i>Enterococcus avium</i>	3	0
	other gram-positive bacteria	3	4
	Sub total	19	15
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	16	20
	<i>Citrobacter koseri</i>	3	0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	4
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0	3
	<i>Serratia marcescens</i>	3	1
	other gram-negative bacteria	2	7
	Sub total	28	36
Total		47	51

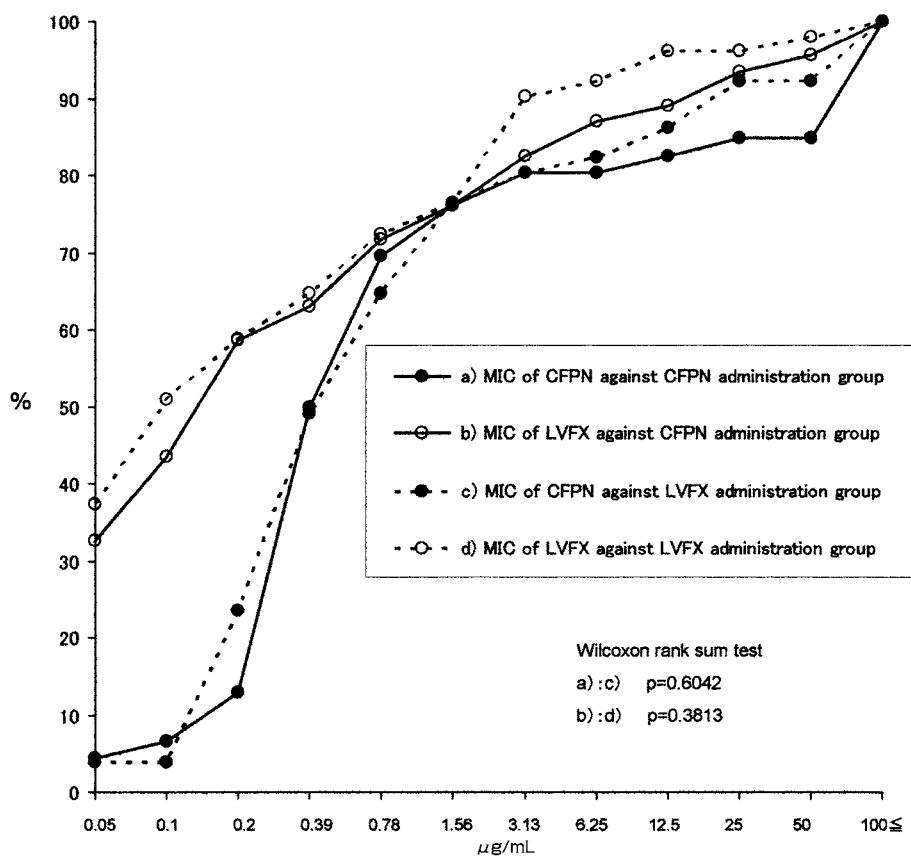


Fig. 1. Preadministrative MIC cumulative distribution of clinical isolates.

Table 4. Patients adopted at late efficacy evaluation

	Patients	CFPN	LVFX
Patients evaluated at early efficacy evaluation	68	32	36
Patients excluded ( poor cases at early efficacy evaluation )	10	5	5
Drop outs	12	7	5
Adopted ( 1 )	46	22	24
Adopted ( 2 )	56	27	29

Table 5. Patients adopted at healing evaluatuin

	Patients	CFPN	LVFX
Patients evaluated at late evaluated of efficacy	46	22	24
Patients excluded	9	4	5
Drop outs	12	5	7
Adopted	25	13	12

Table 6. Overall clinical efficacy ( evaluation at end of administration )

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	drug				
Eliminated	CFPN	16	1	7	24 [ 75.0% ]
	LVFX	23	2	2	27 [ 75.0% ]
Decreased	CFPN	0	0	0	0
	LVFX	0	0	0	0
Replaced	CFPN	2	1	1	4 [ 12.5% ]
	LVFX	4	0	0	4 [ 11.1% ]
Unchanged	CFPN	2	0	2	4 [ 12.5% ]
	LVFX	2	0	3	5 [ 13.9% ]
Effect on pyuria	CFPN	20 [ 62.5% ]	2 [ 6.3% ]	10 [ 31.3% ]	32
	LVFX	29 [ 80.6% ]	2 [ 5.6% ]	5 [ 13.9% ]	36
Excellent	CFPN	16 [ 50.0% ]			Efficacy rate CFPN 27 [ 84.4% ] LVFX 31 [ 86.1% ]
	LVFX	23 [ 63.9% ]			
Moderate	CFPN	11 [ 34.4% ]			
	LVFX	8 [ 22.2% ]			
Poor	CFPN	5 [ 15.6% ]			
	LVFX	5 [ 13.9% ]			

#### 4. 臨床効果

##### 1) 早期薬効判定

早期薬効判定症例のCFPN群32例, LVFX群36例の計68例における総合臨床効果は, CFPNでは著効16例(50.0%), 有効11例(34.4%), 無効5例(15.6%), 著効と有効を合わせた有効率(以下有効率と略す)は84.4%であった。LVFX群では著効23例(63.9%), 有効8例(22.2%), 無効5例(13.9%), 有効率は86.1%であった(Table 6, Fig. 2)。

早期薬効判定68例における膿尿に対する効果は, CFPN群32例では正常化20例(62.5%), 改善2例

(6.3%), 不変10例(31.3%), 正常化と改善を合わせた改善率(以下改善率と略す)は68.8%であった。LVFX群36例では正常化29例(80.6%), 改善2例(5.6%), 不変5例(13.9%), 改善率は86.2%であった(Fig. 3)。

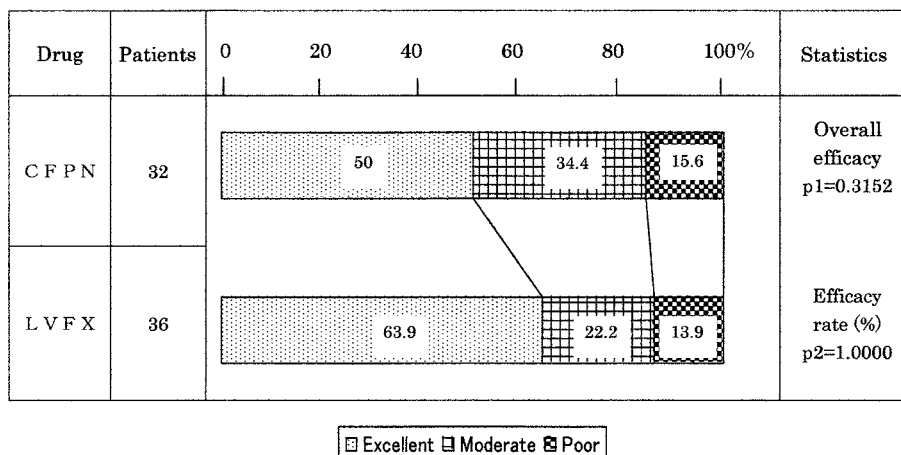
早期薬効判定68例における細菌尿に対する効果は, CFPN群32例では陰性化24例(75.0%), 減少0例(0%), 菌交代4例(12.5%), 不変は4例(12.5%)であった。LVFX群36例では陰性化27例(75.0%), 減少0例(0%), 菌交代4例(11.1%), 不変は5例(13.9%)であった(Fig. 4)。

早期判定68例における細菌学的効果は, CFPN群47

Table 7. Evaluation for bacteriological response ( evaluation at end of administration )

Drug	Strains	Eradicated	Persisted	Statistics <sup>a)</sup>
CFPN	47	42	5	F : NS ( p = 1.0000 )
LVFX	51	45	6	

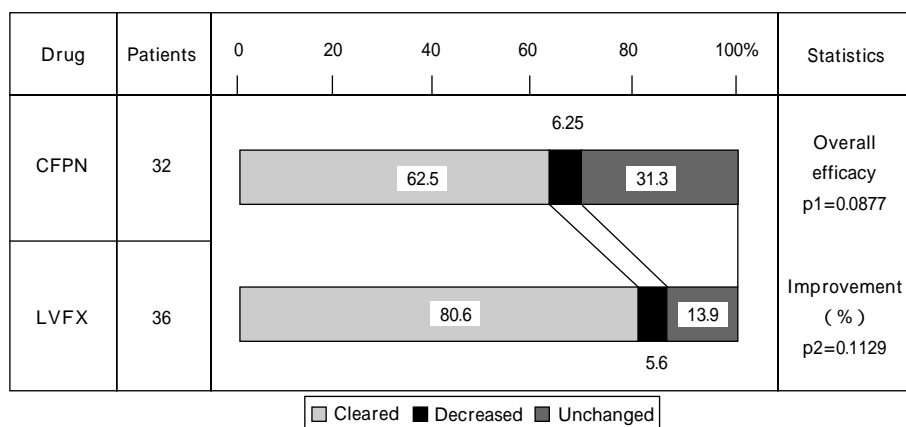
<sup>a)</sup> Fishers' exact probability test



P1 : Wilcoxon rank sum test

P2 : Fishers' exact probability test

Fig. 2. Overall clinical efficacy ( evaluation at end of administration )



P1: Wilcoxon rank sum test

P2: Fishers' exact probability test

Fig. 3. Effect on pyuria ( evaluation at end of administration )

株中消失率 89.4% , LVFX 群 51 株中消失率 88.2% で , 両群に差は認められず ( Table 7 ) , それら細菌学的効果を菌種別・MIC 別にみても , 消失率に特に差は認められなかった。およその MIC ブレイクポイントは CFPN で 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  , LVFX で 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった ( Table 8 )。

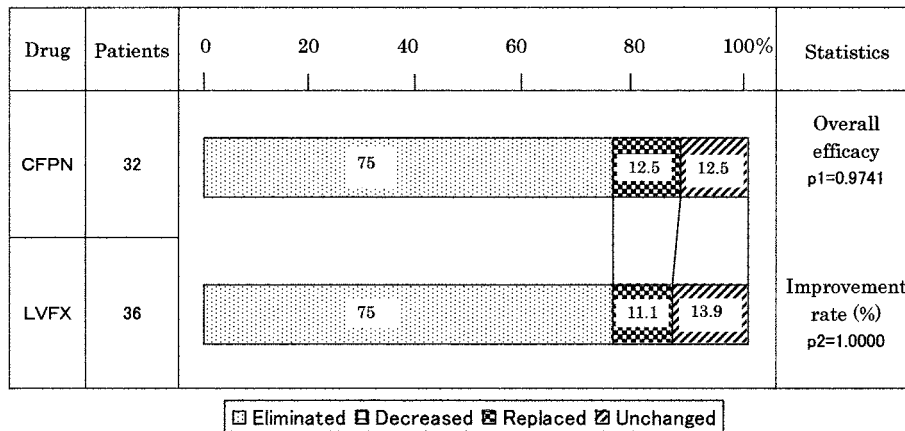
投薬終了時に主治医によって判定された臨床効果は , CFPN 群 32 例では著効 15 例 ( 46.9% ) , 有効 10 例 ( 31.3% ) , やや有効 6 例 ( 18.8% ) , 無効 1 例 ( 3.1% ) で , 有効率は 78.1% であった。LVFX 群 36 例では著効 21 例

( 58.3% ) , 有効 7 例 ( 19.4% ) , やや有効 5 例 ( 13.9% ) , 無効 3 例 ( 8.3% ) で , 有効率は 77.8% であった ( Table 9 )。

## 2) 後期薬効判定

後期薬効判定の Clinical outcome においては , CFPN 群 22 例では cure が 21 例 ( 95.5% ) , failure が 1 例 ( 4.5% ) , LVFX 群 24 例では cure が 22 例 ( 91.7% ) , failure が 2 例 ( 8.3% ) であった ( Table 10 )。

後期薬効判定の Microbiological outcome においては ,



P1 : Wilcoxon rank sum test

P2 : Fishers' exact probability test:

Fig. 4. Effect on bacteriuria ( evaluation at end of administration )

Table 8. Bacteriological response by MIC

Isolate	Drug	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )										Not done	Total
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		
<i>Staphylococcus aureus</i>	CFPN			1/1	1/1	1/1					1/2		4/5
	LVFX					2/2							2/2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	CFPN		2/2	1/1		1/1							4/4
	LVFX	2/3		1/1		1/1	0/1						4/6
CNS	CFPN		1/1		1/1			1/1					3/3
	LVFX												0/0
Other gram positive bacteria	CFPN	2/2		1/1					1/1		3/3		7/7
	LVFX		2/2	2/2		2/2				0/1			6/7
<i>Escherichia coli</i>	CFPN	2/3	8/8	4/4								1/1	15/16
	LVFX	18/18	1/1					1/1					20/20
<i>Citrobacter koseri</i>	CFPN		1/1	2/2									3/3
	LVFX												0/0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CFPN		1/2										1/2
	LVFX	3/3				1/1							4/4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	CFPN		2/2										2/2
	LVFX	1/1											1/1
<i>Serratia marcescens</i>	CFPN				0/1						1/2		1/3
	LVFX							0/1					0/1
Other gram negative bacteria	CFPN	1/1	1/1										2/2
	LVFX	5/5		1/1	1/2	1/1					0/1		8/10
Total	CFPN	5/6	16/17	9/9	2/3	2/2		1/1	1/1		5/7	1/1	42/47
	LVFX	29/30	3/3	4/4	1/2	7/7	0/1	1/2		0/1	0/1		45/51

CFPN 群 22 例では eradication が 18 例 ( 81.8% ) , failure が 4 例 ( 18.2% ) , LVFX 群 24 例では eradication が 19 例 ( 79.2% ) , failure が 5 例 ( 20.8% ) であった ( Table 10 ) .

早期薬効判定 ( 以下早期と略す ) と後期薬効判定 ( 以下後期と略す ) の Clinical outcome における関係は , CFPN 群 22 例では早期著効 13 例の全例が後期 Cure で , 早期有効 9 例では後期 Cure が 8 例 ( 88.9% ) , failure が 1 例 ( 11.1% ) であった . LVFX 群 24 例では早期著効 18

例では後期 Cure が 17 例 ( 94.4% ) , failure が 1 例 ( 5.6% ) で , 早期有効 6 例では後期 Cure が 5 例 ( 83.3% ) , failure が 1 例 ( 16.7% ) であった ( Table 11 ) .

投与終了時すなわち早期無効であった CFPN 群 5 例 , LVFX 群 5 例の計 10 症例は , 第 4 版暫定案に従って後期 failure として加えて集計した . その結果は Table 12 のとおりであった .

### 3) 治癒判定

治癒判定の CFPN 群 13 例 , LVFX 群 12 例の計 25 症例



Table 9. Clinical efficacy assessed by attending physician (evaluation at end of administrated)

Drug	Patients	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
CFPN	32	15	10	6	1	78.1%	W : NS ( p = 0.5433 )
LVFX	36	21	7	5	3	77.8%	F : NS ( p = 1.0000 )

W: Wilcoxon rank sum test F: Fishers 'exact probability test

Table 10. Late evaluation of efficacy ( 46 cases )

Item	Judgment	Patients	CFPN	LVFX	Statistics <sup>a)</sup>
Clinical outcome	Cure	43	21	22	NS ( p = 1.0000 )
	Failure	3	1	2	
Microbiological outcome	Eradication	37	18	19	NS ( p = 1.0000 )
	Failure	9	4	5	

<sup>a)</sup> Fishers 'exact probability test

Table 11. Relationship between early and late evaluation of efficacy Clinical outcome

Late/Early evaluation	CFPN		LVFX	
	Cure	Failure	Cure	Failure
Excellent	13	0	17	1
Moderate	8	1	5	1

Table 12. Late evaluation of efficacy ( 46 cases + 10 cases )

Outcome	Judgment	No. of patients	CFPN	LVFX	Statistics <sup>a)</sup>
Clinical	Cure	43	21	22	NS ( p 1.0000 )
	Failure	13	6	7	
Microbiological	Eradication	37	18	19	NS ( p 1.0000 )
	Failure	19	9	10	

<sup>a)</sup> Fishers 'exact probability test

における Clinical outcome においては、CFPN 群では cure が 11 例 ( 84.6% )、failure が 2 例 ( 15.4% )、LVFX 群では cure が 12 例 ( 100% )、failure が 0 例 ( 0% )であった。Microbiological outcome においては、CFPN 群では eradication が 10 例 ( 76.9% )、failure が 3 例 ( 23.1% )、LVFX 群では eradication が 7 例 ( 58.3% )、failure が 5 例 ( 41.7% )であった ( Table 13 )。

治癒判定対象の CFPN 群 13 例、LVFX 群 12 例の計 25 症例において早期薬効判定と治癒判定の Clinical outcome における関係は、CFPN 群の早期著効 7 例では Cure が 6 例 ( 85.7% )、failure が 1 例 ( 14.3% )で、有効 6 例では Cure が 5 例 ( 83.3% )、failure が 1 例 ( 16.6% )であった。LVFX 群では早期著効 9 例および有効 3 例の全例が Cure となっていた。( Table 14 )。

治癒判定対象の CFPN 群 13 例、LVFX 群 12 例の計 25 症例において早期薬効判定と治癒判定の Microbiologi-

cal outcome における関係は、CFPN 群において、早期著効 7 例では後期 eradication が 5 例 ( 71.4% )、failure が 2 例 ( 28.6% )であった。早期有効 6 例では後期 eradication が 5 例 ( 83.3% )、failure が 1 例 ( 16.7% )であった。LVFX 群では早期著効 9 例の後期 eradication が 7 例 ( 77.8% )、failure が 2 例 ( 22.2% )で、有効 3 例では全例 failure であった ( Table 15 )。

### 5. 安全性

副作用 ( 試験薬との関連が否定できない有害事象 ) は CFPN 群 77 例では 1 例 ( 1.3% )、LVFX 群 75 例では 3 例 ( 4.0% )に認められた。その内訳は顔面浮腫、胃部不快感、上腹部不快感、食欲不振で、いずれも特に重篤なものではなかった ( Table 16 )。臨床検査値に特記すべき異常は認められなかった。

### III. 考 察

塩酸セフカペンピボキシル ( CFPN-PI )は開発時に複雑



Table 13. Evaluation of healing

Outcome	Judgment	Patients	CFPN	LVFX	Statistics <sup>a)</sup>
Clinical	Cure	23	11	12	NS (p = 0.4800)
	Failure	2	2	0	
Microbiological	Eradication	17	10	7	NS (p = 0.4110)
	Failure	8	3	5	

<sup>a)</sup> Fishers' exact probability test

Table 14. Relationship between early evaluation of efficacy and evaluation for healing Clinical outcome

Early evaluation of efficacy/evaluation for healing	CFPN		LVFX	
	Cure	Failure	Cure	Failure
Excellent	6	1	9	0
Moderate	5	1	3	0

Table 15. Relationship between early evaluation of efficacy and evaluation for healing Microbiological outcome

Early evaluation of efficacy/evaluation for healing	CFPN		LVFX	
	Eradication	Failure	Eradication	Failure
Excellent	5	2	7	2
Moderate	5	1	0	3

Table 16. Adverse reactions

	CFPN	LVFX	Statistics <sup>a)</sup>
Patients evaluated	77	75	NS (p = 0.3634)
Total adverse reactions	1 [ facial edema ]	3 [ of epigastric, anorexial, or gastric discomfort ]	
Appearing rate of adverse reactions	1.3%	4.0%	

<sup>a)</sup> Fishers' exact probability test

性尿路感染症を対象とし、同じ経口セフェム系薬剤の ceftam pivoxil (CFTM-PI) を対照薬とした二重盲検比較試験を「UTI 薬効評価基準(第3版)」(以下、第3版)に基づき実施している。それでは、7日目の投与終了時点での総合臨床効果で CFPN-PI の有効率は 77.7%、CFTM-PI の有効率は 67.3% と有意の差ではないが CFPN-PI のほうが高い有効率を示していた。

今回、さらに現時点における複雑性尿路感染症での CFPN-PI の有用性を検証する目的で、作用機序の異なるキノロン薬との比較を試みた。対照薬としては、現時点で泌尿器科領域の感染症に対して最もよく使用されている levofloxacin (LVFX) を選択した。

泌尿器科領域の感染症に対する抗菌薬の臨床評価は、従来は 1985 年に制定された第 3 版によって行われてきた。しかし、1996 年に欧米のガイドラインにハーモナイズさせた新しい薬効評価基準が「UTI 薬効評価基準(第

4 版暫定案)」(以下、第 4 版暫定案)として制定された。

第 3 版と第 4 版暫定案の最大の相違点は、「前者が“薬効の評価であって治癒の判定ではない”としたのに対し、後者は“本基準は抗菌薬の客観的薬効評価及び疾患の治癒判定を目的としたものである”としている点である。今回、第 4 版暫定案に従って、無作為割付(封当法)による 2 群間比較試験を行い、いわゆる「代理のエンドポイント」と考えられる従来の“薬効評価”と「真のエンドポイント」である“治癒判定”を行うこととした。

症例数およびその流れに関しては、投薬が確認された症例が 159 例であったが、除外 73 例、脱落 18 例を除くと 68 例のみが有効性の評価対象症例となった(Fig. 5)。

このことについては、CFPN-PI の適応菌種でない腸球菌および緑膿菌等の検出症例 51 例と多かったことによるもので、これは投与前には判断しえない点である。また、この点は開発試験ではなく市販後の臨床試験である

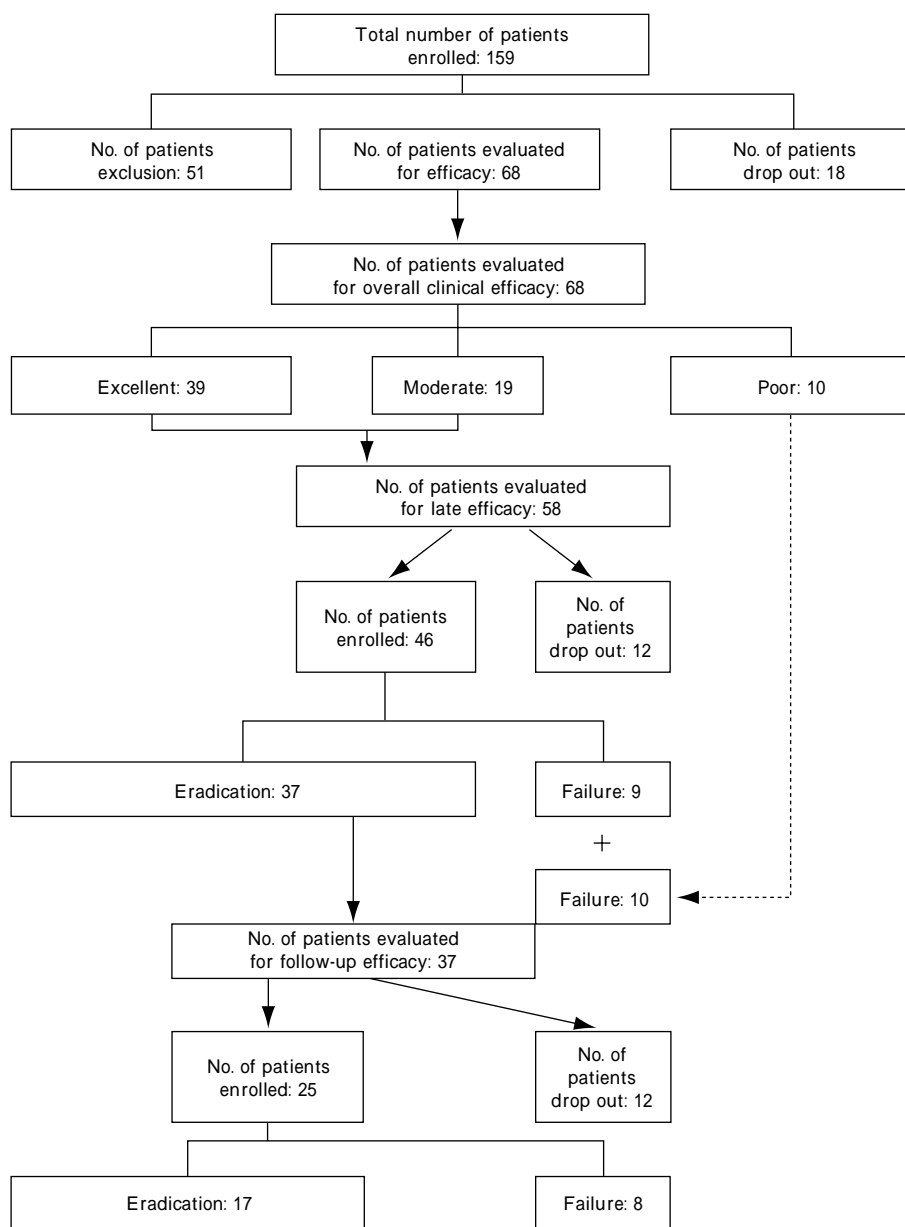


Fig. 5. Results of evaluation.

ので両剤の適応菌に対象を絞って試験を行わざるをえず、そのために除外例が多くなったことはやむをえないと考えている。

後期薬効判定対象症例は46例が評価対象症例となった。

治癒判定対象症例は25例が評価対象症例となった。治癒判定までのフォローアップは困難と考えられ、今回の検討でも有効性の評価対象68例の約37%のみが治癒判定に供されたにすぎないことになる。しかし、欧米の試験でも投与1週間後の評価症例の50%程度しか治癒判定の対象となっていないことを勘案すると、今回の試験では、後期薬効判定がなされた46症例のうち半数以上が治癒判定されており、試験精度という点では特に問題な

いものと思われる。ただし、治癒判定における両剤の成績を比較するためにはより多くの対象症例が必要とも思われた。

両者の臨床効果は従来の評価とほぼ同様であった。すなわち、早期薬効判定症例の総合臨床効果は、CFPNの有効率が84.4%、LVFX群の有効率が86.1%であり、疾患病態群別総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、主治医によって判定された臨床効果において、いずれも両群間には有意差は認められなかった。CFPNとLVFXはこの第4版暫定案における早期判定、言い換えれば第3版での規程の範囲内においては同程度の有用性を有するものと考えられた。

後期薬効判定は、欧米の判定で最も重要とされる評価

に相当するが、Clinical outcome, Microbiological outcome いずれにおいても両群間には有意差は認められず、この時期の判定成績でも CFPN と LVFX は同様の効果を有していた。

治癒判定は、評価症例数が少ないことも関係して、両群間での差を検討できる結果ではなかったが、いずれの群においても Clinical outcome failure は少ないのに反して Microbiological outcome failure が多くみられ、症状は有しないものの細菌が再分離されるケースが存在し、複雑性尿路感染症では抗菌薬投与のみで“治癒”が得られる比率が高くないことが再認識された。

第4版暫定案による臨床試験はすでに数件行われているが、開発中止などの理由によりその結果は未だ公表されていないものや治癒判定のなされていない<sup>3)</sup>のが現状であり、治癒についての考察の対象となる文献がないので、この成績が妥当なものであるかどうかは今後の検討の結果に待ちたい。

早期薬効判定と治癒判定の Clinical outcome における関係をみると、CFPN 群では早期薬効判定において有効以上でも治癒判定で failure となる症例がみられたが LVFX 群では早期薬効判定において有効以上の症例はすべて cure となっていた。

一方、早期薬効判定と治癒判定の Microbiological outcome における関係では、エンドポイントを治癒判定の Microbiological outcome として考えると CFPN 群では

投薬終了直後の判定が著効でも有効でも70%以上の症例が菌消失(Eradication)状態を維持していたが、LVFX 群では投薬終了直後の判定が有効の場合は全例で細菌尿が再発していた。すなわち、CFPN 群では投与終了時点で有効以上であれば、そのまま治癒するケースが多かったが、LVFX 群では有効にとどまった場合再発が認められていた。その理由としては基礎疾患の病態の影響や、薬剤の作用機序の違いなどが関与している可能性があるが、さらに症例を重ね検討する必要があると考えている。

副作用については、両薬剤群間で発現率に有意差は認められなかった。

以上のように、CFPN-PI と LVFX はカテーテル非留置の適応菌種による複雑性尿路感染症を対象とした試験で、UTI 薬効評価基準(第4版暫定案)を用いた解析により両薬剤は同等の成績を示し、CFPN-PI の有用性が検証された。

#### 文 献

- 1) 河田幸道, 伊藤康久, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する S-1108 と ceftoram pivoxil の比較検討。Chemother 41: 1305 ~ 1324, 1993
- 2) 河田幸道, 小野憲昭, 小野寺昭一, 他: UTI 薬効評価基準(第4版暫定案)。Chemother 45: 204 ~ 247, 1997
- 3) 守殿貞夫, 荒川創一, 松井 隆, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefozopran と Cefpirome の臨床的有用性に関する比較検討。Jpn J Antibiotics 53: 430 ~ 450, 2000

Comparative study of cefcapene pivoxil and levofloxacin  
in complicated urinary-tract infections  
Evaluated using UTI Drug Efficacy Evaluation Standards ( 4<sup>th</sup> Edition )

Takashi Matsui<sup>1)</sup>, Soichi Arakawa<sup>2)</sup>, Gaku Kawabata<sup>2)</sup>, Kazushi Tanaka<sup>2)</sup>, Kazuma Yoshiyuki<sup>2)</sup>,  
Sadao Kamidono<sup>2)</sup>, Toshihiko Mita<sup>3)</sup>, Nobuo Kataoka<sup>4)</sup>, Osamu Matsumoto<sup>5)</sup>,  
Nobutoshi Oka<sup>6)</sup>, Hiroshi Ohmae<sup>6)</sup>, Masuo Yamashita<sup>7)</sup>, Akira Fujii<sup>8)</sup>,  
Shigenori Miyazaki<sup>9)</sup>, Shinichi Morishita<sup>10)</sup>, Hiroshi Yamazaki<sup>11)</sup> and Masayuki Kuwayama<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Urology, Takasago Municipal Hospital,  
33 1 Kami-machi, Arakawa-cho, Takasago, Hyogo, Japan

<sup>2)</sup>Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

<sup>3)</sup>Mita and Terasoma Urological clinic

<sup>4)</sup>Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

<sup>5)</sup>Department of Urology, Miki City Hospital

<sup>6)</sup>Hara Urological Hospital

<sup>7)</sup>Department of Urology, Akashi City Hospital

<sup>8)</sup>Department of Urology, Nippon Steel Hirohata Hospital

<sup>9)</sup>Department of Urology, Sanda City Hospital

<sup>10)</sup>Department of Urology, Kanebo Memorial Hospital

<sup>11)</sup>Department of Urology, Kobe Rosai Hospital

<sup>12)</sup>Department of Urology, Shisoo General Hospital

To evaluate the efficacy of the oral cephem antibiotic cefcapene pivoxil ( CFPN-PI ) against complicated non-catheterized urinary-tract infections, we conducted a comparative study by the envelope method using the quinolone antibiotic levofloxacin ( LVFX ) as the comparative drug. Both drugs were administered at 100 mg per dose 3 times a day for 7 days. Clinical efficacy was evaluated based on the UTI Drug Efficacy Evaluation Standards ( 4<sup>th</sup> edition ) No significant difference in background factors was seen between groups.

In early-phase evaluation, overall clinical efficacy was 84.4% among 32 cases in the CFPN-PI administration group and 86.1% among 36 cases in the LVFX administration group.

When late-phase microbiological outcome was evaluated 1 week after the completion of administration, 66.7% was judged " eradicated " and 33.3% " failed " among 27 cases in the CFPN-PI group and 81.5% " eradicated " and 24.1% were judged " eradication " and " failed " among 29 cases in the LVFX group.

When the microbiological outcome was evaluated for healing at 1 month after the completion of administration, 76.4% was judged " eradicated " and 23.1% " failed " among 13 cases in the CFPN-PI group and 58.3% " eradicated " and 41.7% " failed " among 12 cases in the LVFX group. No significant difference was seen between groups in any evaluations.

Side effects were observed in 1 of 77 cases ( 1.3% ) in the CFPN-PI group and in 3 of 75 cases ( 4.0% ) in the LVFX administration group, with no significant difference between groups.

CFPN-PI thus showed effects similar to LVFX and was found to be useful against bacterial strains adopted in complicated noncatheterized urinary-tract infection when treatment outcomes for healing at 1 month was evaluated as the endpoint using UTI Drug Efficacy Standards ( 4<sup>th</sup> Edition )