

急性単純性膀胱炎に対する Norfloxacin(AM-715) と Pipemidic acid の 二重盲検試験法による比較検討

守殿貞夫・富岡 収・彦坂幸治・石神寛次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

新 島 端 夫・西 村 洋 司

東京大学医学部泌尿器科学教室

西 浦 常 雄・土 井 達 朗

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

黒 田 恭 一・大 川 光 央

金沢大学医学部泌尿器科学教室

吉 田 修・宮川美栄子

京都大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘 之・平 野 学

岡山大学医学部泌尿器科学教室

百 瀬 俊 郎・中 牟 田 誠 一

九州大学医学部泌尿器科学教室

上 野 一 恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

コントローラー

田 中 恒 男

東京大学医学部保健学科保健管理学教室

(昭和 57 年 3 月 12 日受付)

急性単純性膀胱炎に対する Norfloxacin(AM-715) の有効性と安全性を客観的に評価する目的で、Pipemidic acid(以下 PPA) を対照薬として二重盲検法による比較検討を行なった。1日投薬量は AM-715 300 mg, PPA 750 mg とし、それぞれ3回に分けて3日間連続服用させた。以下の結論を得たので報告する。

1. 総症例は 241 例で、除外、脱落例を除いた 197 例 (AM-715 群 100 例, PPA 群 97 例) について有効性の評価を行ない、安全性の評価は 226 例 (AM-715 群 115 例, PPA 群 111 例) で行なわれた。両群間の背景因子には偏りが認められなかった。

2. 総合臨床効果は AM-715 群が著効率 80.0%, 有効率 99.0%, PPA 群が著効率 68.0%, 有効率 94.8% で、AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優る成績であった ($P < 0.05$)。

自覚症状および膿尿に対する効果は両群間に有意差は認められなかった。細菌尿に対する効果は AM-715 群が菌陰性化率 91.0%, PPA 群が 79.4% であり、AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優った ($P < 0.03$)。

3. 本試験で分離された起炎菌に対する細菌学的効果は、AM-715 群 108 株 (GNR 89 株, GPC 19 株) 中 106 株が消失し、消失率 98.1% であった。PPA 群 110 株 (GNR 86 株, GPC 24 株) 中 100 株が消失し、消失率 90.9% であった。両群間に有意差が認められた ($P < 0.02$)。しかしながら GNR の消失率に関しては、両群間に有意差は認められなかった。

4. 本試験で GNR を起炎菌とする AM-715 群 85 例, PPA 群 83 例について両群間の成績を

検討すると、総合臨床効果は AM-715 群が著効率 78.8%、有効率 98.8%、PPA 群が著効率 73.5%、有効率 97.6% と両群間に有意差は認められなかった。自覚症状、膿尿、細菌尿に対するそれぞれの効果でも両群間に有意差は認められなかった。

5. 主治医の判定による臨床効果は、AM-715 群が著効率 76.0%、有効率 93.0% で、PPA 群が著効率 62.9%、有効率 90.8% で、AM-715 群が PPA 群に対して優る傾向が認められた。GNR の症例では主治医の判定による臨床効果は両群間に有意差は認められなかった。

6. 有用性の評価は“満足”が AM-715 群 89.0%、PPA 群が 85.6% であり、両群間に有意差は認められなかった。GNR の症例でも有用性に有意差は認められなかった。

7. 副作用は AM-715 群に 5 例 (4.3%)、PPA 群に 3 例 (2.7%) が認められ、軽度の消化器症状が主であった。臨床検査値にも特記すべき異常は認められなかった。

以上の結果から、AM-715 は急性単純性膀胱炎に対して 1 日量 300 mg で、PPA の 750 mg と同等以上の臨床効果が認められ、有用な薬剤であると判断された。

Norfloxacin(AM-715) [化学名: 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid] は杏林製薬中央研究所において新しく開発された経口用キノロンカルボン酸系合成抗菌剤である。その化学構造は Fig. 1 のとおり、6 位にフッ素、7 位にピペラジン環を有することが特徴である。AM-715 は従来の同系薬剤に比べ *in vitro* の抗菌力はグラム陰性桿菌 (GNR) に対しては一段と強く、グラム陽性菌 (GPC) にも抗菌活性を示す。一部の Nalidixic acid (NA) 耐性菌にも抗菌活性を示し、また同系薬剤の中では緑膿菌に対する抗菌力が強い¹⁾。

本剤は経口投与により消化管から吸収され尿中および胆汁中に排泄される。その血中濃度は同系薬剤よりやや低いが、尿中への未変化体の排泄率は PPA と同等、NA や MLX には優っている。生体内ではほとんど代謝をうけず、その毒性も低く安全性の高い薬剤とされている¹⁾。著者らはすでに尿路感染症に対し本剤を用いその有用性を報告している²⁾が、今回は本剤の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価することを目的として、二重盲検法による比較検討

を行なった。対照薬剤は泌尿器科領域で汎用され、臨床効果が確認されている PPA を用いた。

I. 試験方法

1. 研究組織

本試験は付表の 39 施設で構成する研究会 (代表 石神襄次) で、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)³⁾ に準じて試験を行なうことを決定し、プロトコールを作成し、これに従って実施した。コントローラーは東京大学医学部保健管理学科 田中恒男が担当した。本試験では研究会の中に判定小委員会 (西村洋司, 土井達朗, 大川光史, 宮川美栄子, 守殿貞夫, 平野 学, 中牟田誠一, 石神襄次) を設け、コントローラーおよび細菌学的な試験を担当した岐阜大学嫌気性菌実験施設 上野一恵を含む委員会で試験に関する諸事の協議、決定を行なった。

2. 対象および患者条件

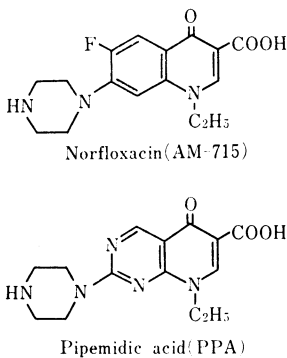
対象は昭和 55 年 8 月から 12 月までの 5 か月間に付表の 39 施設の泌尿器科を受診し、急性単純性膀胱炎と診断された症例で、かつ UTI 薬効評価基準の患者条件を満足するもので、即ち、①性・年齢は 16 から 70 歳未満の女性、②自覚症状として排尿痛を有するもの、③投薬前の膿尿が 10 コ/hpf 以上認められるもの、④投薬前尿中細菌数が 10^4 コ/ml 以上認められるもの、⑤発症からの経過が 2 週間以内のものなどの諸条件を満たすものとした。

なお患者には予め本試験の概要を説明し同意を得て実施した。

3. 使用薬剤

本試験における被験薬 AM-715 は 1 錠中に AM-715 100 mg を含有する円形状の錠剤 (PTP 包装) を、対照薬の PPA は 1 錠中に PPA 250 mg を含有する小判状の錠剤 (PTP 包装) をそれぞれ使用した。被験薬と対照薬とは形状が相違することから、両剤ともそれぞれ実薬と外観が識別不能なプラセボ錠を準備し、Fig. 2 に示し

Fig. 1 Chemical structure



付表 39 参加施設と氏名

施設名	医師名
1 東京大学医学部 (泌尿器科)	新島 端夫・塚田 修
2 東京都立豊島病院 (泌尿器科)	浅野 英智雄
3 東京都職員共済組合青山病院 (泌尿器科)	弓削 順二
4 三井記念病院 (泌尿器科)	西村 洋司
5 東京共済病院 (泌尿器科)	斎藤 功
6 武蔵野赤十字病院 (泌尿器科)	仁藤 博
7 岐阜大学医学部 (泌尿器科)	西浦 常雄・土井 達朗・坂 義人
8 大垣市民病院 (泌尿器科)	磯貝 和俊
9 トヨタ病院 (泌尿器科)	堀江 正宜
10 金沢大学医学部 (泌尿器科)	黒田 恭一・大川 光央・中下英之助 池田 彰良
11 藤田病院 (泌尿器科)	藤田 幸雄・塚原 健治・宮崎 公臣 熊木 修
12 鳴和総合病院 (泌尿器科)	沢木 勝
13 福井県済生会病院 (泌尿器科)	島村 正喜
14 福井赤十字病院 (泌尿器科)	南後 千秋・岡所 明
15 公立能登総合病院 (泌尿器科)	菅田 敏明
16 京都大学医学部 (泌尿器科)	吉田 修・桐山 喬夫・宮川美栄子 山内 民男
17 大阪赤十字病院 (泌尿器科)	高橋 陽一・飛田 収一・松田 公志 堀井 泰樹
18 倉敷中央病院 (泌尿器科)	町田 修三
19 神戸大学医学部 (泌尿器科)	石神 襄次・守殿 貞夫・彦坂 幸治 富岡 収
20 県立尼ヶ崎病院 (泌尿器科)	黒田 清輝
21 県立加古川病院 (泌尿器科)	大島 秀夫
22 姫路赤十字病院 (泌尿器科)	大野三太郎・原田 益喜
23 市立西脇病院 (泌尿器科)	真弓 研介
24 原泌尿器科病院 (泌尿器科)	原 信二・大前 博志
25 岡山大学医学部 (泌尿器科)	大森 弘之・平野 学
26 岡山済生会総合病院 (泌尿器科)	白神 健志
27 岡山市立市民病院 (泌尿器科)	難波 克一
28 岡山赤十字病院 (泌尿器科)	近藤 淳
29 津山中央病院 (泌尿器科)	赤枝 輝明
30 玉野市民病院 (泌尿器科)	片山 泰弘
31 九州大学医学部 (泌尿器科)	百瀬 俊郎・中牟田誠一・宮崎 徳義
32 浜の町病院 (泌尿器科)	江本 侃一・相戸 賢二
33 県立宮崎病院 (泌尿器科)	木下 徳雄・小嶺信一郎
34 新日鉄八幡製鉄病院 (泌尿器科)	永芳 弘之
35 北九州市立小倉病院 (泌尿器科)	樽田 定・伊藤 秀明
36 安藤クリニック	安藤 征一郎
37 清原医院	清原 宏彦
38 日高クリニック	日高 正昭
39 王丸クリニック	王丸 鴻一

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設 上野 一恵・渡辺 邦友
 コントローラー：東京大学医学部保健管理学教室 田中 恒男

Institutes and doctors attended in the study

Institutes	Doctors
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo	Tadao Nijjima, Osamu Tsukada
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital	Junji Yuge
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital	Michio Asano
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital	Isao Saito
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital	Yoji Nishimura
Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital	Hiroshi Nito
Department of Urology, School of Medicine, Gifu University	Tsunco Nishiura Tatsuo Doi, Yoshito Ban
Department of Urology, Ohgaki City Hospital	Kazutoshi Isogai
Department of Urology, Toyota Hospital	Masanobu Horie
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University	Kyoichi Kuroda, Mitsuo Ohkawa Einosuke Nakashita, Akiyoshi Ikeda
Department of Urology, Fujita Hospital	Yukio Fujita, Kenji Tsukahara Kimiomi Miyazaki, Osamu Kumaki
Department of Urology, Meiwa-Sougo Hospital	Masaru Sawaki
Department of Urology, Fukui Saiseikai Hospital	Masayoshi Shimamura
Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital	Chiaki Nango, Akira Okasho
Department of Urology, Noto-Sougo Hospital	Toshiaki Sugata
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University	Osamu Yoshida, Tadao Kiriya Mieko Miyakawa, Tamio Yamauchi
Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital	Yoichi Takahashi, Shuichi Hida Tadashi Matsuda, Yasuki Horii
Department of Urology, Kurashiki Central Hospital	Shuzo Machida
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine	Joji Ishigami, Sadao Kamidono Koji Hikosaka, Osamu Tomioka
Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital	Kiyoteru Kuroda
Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	Hideo Ohshima
Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital	Santaro Ohno, Masuyoshi Harada
Department of Urology, Nishiwaki Municipal Hospital	Kensuke Mayumi
Hara Urological Hospital	Shinji Hara, Hiroshi Ohmae
Department of Urology, Okayama University, School of Medicine	Hiroyuki Ohmori, Manabu Hirano
Department of Urology, Okayama Saiseikai Hospital	Tsuyoshi Shiragami
Department of Urology, Okayama City Hospital	Katsuichi Nanba
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital	Atsushi Kondo
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital	Teruaki Akae
Department of Urology, Tamano City Hospital	Yasuhiro Katayama
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University	Shunro Momose, Seiichi Nakamuta Noriyoshi Miyazaki
Department of Urology, Hamanomachi Hospital	Kanichi Emoto, Kenji Aito
Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital	Norio Kinoshita, Shinichiro Komine
Department of Urological, Shinnittesu Yahata Hospital	Hiroyuki Nagayoshi
Department of Urological, Kitakyushu City Kokura Hospital	Sadamu Hieda, Hideaki Ito
Ando Urological Clinic	Seiichiro Ando
Kiyohara Urological Clinic	Hirohiko Kiyohara
Oomaru Urological Clinic	Koichi Oomaru
Hidaka Urological Clinic	Masaaki Hidaka

Isolation and determination of bacteria in urine sample and determination of MIC to the isolates :

Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University, Kazuo Ueno,
Kunitomo Watanabe.

Controller :

Department of Health Administration, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Tokyo. Tsuneo Tanaka

Fig. 2 Dosage schedule

Group	Daily dosage		
	Morning	Noon	Night
AM-715	● ○	● ○	● ○
PPA	○ ●	○ ●	○ ●

● AM-715(100mg) ○ AM-715 placebo
● PPA(250mg) ○ PPA placebo

たように、AM-715 実薬と PPA プラセボ、PPA 実薬と AM-715 プラセボの組合せによって両群間の識別を不能とするダブルダミー方式を採用した。

AM-715 錠およびそのプラセボ錠は杏林製薬(株)が製造し、対照薬の PPA 錠およびそのプラセボ錠は大日本製薬(株)が製造したものをを用いた。

4. 薬剤の割り付け

準備された両薬剤の実薬とプラセボ間の官能的同等待性についての保証、ならびに包装、外観上の識別不能性の保証はコントローラーの責任で、品質規格協会官能試験委員会の方式に即して行ない、弁別不能とされた薬剤を使用した。さらにコントローラーは無作為に抽出した両薬剤の実薬およびプラセボについて、第三者機関である星薬科大学薬剤学教室 永井恒司教授に依頼し、含量、崩壊試験など製剤学的試験の結果から両剤が規格適合品であることを確認した。試験薬剤は 246 症例分作製し、コントローラーが矩形分布乱数表に従って 6 症例分ごとに被験薬と対照薬が同数になるように無作為に薬剤割り付けを行ない、一連番号を付した。オリジナルキーコードはエマージェンシーキーコードと共にコントローラーが厳重に保管し、開封の責任および開封後のデータの不変性の保証、統計学的解析および公平性の保証などにあたった。エマージェンシーキーはキー開鍵まで開封されることはなかった。

5. 投薬方法

AM-715 の投薬量は 1 日量 300 mg、PPA は 1 日量 750 mg とし、Fig. 2 に示したようにそれぞれ相手薬剤のプラセボとの組合せで、1 日 3 回、毎食後に服用させた。投薬量の決定は PPA と他剤との急性単純性膀胱炎に対する比較試験の成績^{4,5)}および PPA の添付文書の用

法・用量⁶⁾から PPA の投薬量を 1 日量 750 mg とした。AM-715 の投薬量は最近の各種臨床分離株に対する MIC 分布で、AM-715 が PPA に比べて 4~5 管優れていること⁷⁾およびこれまで実施された急性単純性膀胱炎に対する一般臨床試験において 1 日 300 mg の投薬量により十分な治療効果〔290 例中 284 例有効、有効率 97.9%〕が認められ、特に重篤な副作用もみられなかったことより、1 日量 300 mg とした。

投薬期間は 3 日間としたが、重篤な副作用の発現や臨床検査値が増悪したときは投薬を中止できるものとした。膀胱炎の治療に影響を与えるような抗生物質、合成抗菌剤および消炎酵素剤などの併用は禁止した。各施設の患者への投薬は受付順に薬剤組番号の若いものから行なうこととした。

6. 除外および脱落規定

本試験の実施にあたっては、安全性を確保する立場から、対象および患者条件に合致する症例であっても次の各項に該当するものは、予め試験に組み入れないことを申し合せた。

- i) 妊娠および授乳中の婦人
- ii) 薬剤アレルギーの既往のあるもの
- iii) 重篤な腎・肝機能障害のあるもの

また対象となって薬剤が投薬された症例であっても、以下の各項に該当する症例は除外または脱落症例として扱い、その決定は開鍵前の判定小委員会で行なうことを取り決めた。

- i) 投薬後に再来がなく所定の検査が行なわれない症例
- ii) 投薬後の検査日のずれが 2 日以上に及んだ症例
- iii) 規定どおりに服用されなかった症例
- iv) 副作用のため途中で投薬が中止され、投薬後の検査が施行できなかった症例
- v) 副作用のためエマージェンシーキーが開封された症例
- vi) その他判定小委員会が除外または脱落と認めた症例

7. 症例の検討方法

対象となった患者について主治医が本試験のプロトコールにもとづいて所定の検査を投薬開始日と投薬終了後(第 3 日目または 4 日目)に行なった。即ち自覚症状の観

察、尿沈渣、尿中細菌検査であり、可能であれば臨床検査(一般血液、血液生化学的検査、腎・肝機能検査など)も行なった。副作用については投薬中、投薬後もできる限り調べることにした。

自覚症状の評価指標となる排尿痛はその程度を

卍：排尿時に飛び上がるほど痛くて、何らかの処置を希望する。

卍：排尿時に相当痛いとを感じるが、辛抱できる。

卍：排尿時に痛いと感じるが、たいした苦痛ではない。

一：なし

のように記録した。また膿尿はその程度を

卍：白血球が視野の 1/2 以上の面積を占める

卍：30 コ/hpf ~ 視野の 1/2 未満

卍：10~29 コ/hpf

卍：5~9 コ/hpf

一：0~4 コ/hpf

のように記録した。

尿中細菌検査の菌量は各施設で定量培養またはウリカルト®(第一化学薬品)によって行なった。菌種の同定とその MIC 測定は岐阜大学嫌気性菌実験施設(上野一忠)に検体を移送し、集中的に行なった。MIC の測定は日本化学療法学会標準法¹⁾に従って、接種菌量 10^8 および 10^9 cell/ml で行なった。本試験ではコントローラー立ち合いのもとで判定小委員会が症例の採番(除外、脱落症例)の決定および UTI 薬効評価基準に従った総合臨床効果の判定などを行なった。これとは別に主治医によっても臨床効果の判定が著効、有効、やや有効、無効の4段階で行なわれた。また主治医は臨床効果および安全性を勘案して有用性の評価を行なった。即ち“どちらともいえない”を中点とし“満足”と“不満足”の両端を結ぶ直線上に「×」印をプロットした。このものについ

て開鍵前に判定小委員会が評点化(スコア化)を行ない、“満足”(75 点以上)、“どちらともいえない”(74 点~25 点)、“不満足”(24 点以下)の3段階で評価を行なうことにした。

8. 閉鍵

治験終了後、調査表が回収され、記載事項の確認および症例の採番を判定小委員会が確認したのち、各施設の代表者、判定委員などの立ち合いのもとで、コントローラーがキーテーブルを開封した。

9. データの解析

データはあらかじめコントローラーの指定するプログラムに入力し、症例固定と同時に即時解析を行なった。検定は群間比較とし、ノンパラメトリック法では修正つき WILCOXON の順位和検定、YATES の補正つき χ^2 検定および FISHER の直接確率検定法を用いた。連続量については2群間の平均値の t 検定も行なった。有意水準は両側 5% を基準とし、参考までに 10% 水準を傾向差とした。

II. 成績

1. 含量試験

本試験に供した AM-715 錠および PPA 錠とそれぞれのプラセボ錠について、本試験開始時と終了後に行な

Table 1 Pharmaceutical studies on AM-715 and PPA tablets used in the comparative trial

Tablet	Assay		Disintegration time	
	Before	After	Before	After
AM 715 100mg	103.4%	97.8%	24min.	N. D.
PPA 250mg	96.2%	103.6%	10min.	N. D.

Table 2 Patients studied

	AM 715	PPA	Total	Statistical analysis
Total No. of cases	121	120	241	$Z_u = 0.3782$ $P_0 = 0.705$ N. S.
No. of cases excluded	15	17	32	
No. of cases dropped out	6	6	12	
No. of cases evaluated for clinical efficacy ¹⁾	100	97	197	
No. of cases excluded from evaluation on side effect	6	9	15	
No. of cases evaluated for side effect	115	111	226	

1) Background characteristics of patients of AM-715 and PPA treatments were statistically examined on the subjects employed for analysis of drug efficacy.

われた第三者機関による含量試験の結果を Table 1 に示した。両剤共実薬には主薬が表示どおりに含有されており、日本薬局方製剤総則中の試験法に適合し、またプラセボ錠には主薬が含まれてないことが保証された。

2. 検討症例

総症例は Table 2 に示したとおり 241 例で、その内訳は AM-715 群 121 例、PPA 群 120 例であった。このうち除外症例は AM-715 群 15 例 (12.4%)、PPA

Table 3 Reason for exclusion

Reason	AM 715	PPA
1. Patients age higher than 70y.	1	3
2. Not a subjective patient		1
3. Negative on miction pain	1	
4. Pyuria less than 10cells hpf	1	1
5. Bacteriuria less than 10 ⁴ cells/ml or negative	12	12
Total	15	17

Table 4 Reason for drop out

Reason	AM 715	PPA
Inadequate examination	1	
Not a second coming	5	6
Total	6	6

群 17 例 (14.2%) であり、脱落症例は AM-715 群 6 例 (5.0%)、PPA 群 6 例 (5.0%) であった。したがって、これら除外および脱落症例を除いた 197 例 (AM-715 群 100 例、PPA 群 97 例) を有効性評価の対象とした。安全性の評価は初診以降の来院がなく調査が不能であった 15 例 (6.2%)、即ち AM-715 群 6 例と PPA 群 9 例を除いた 226 例 (AM-715 群 115 例、PPA 群 111 例) について行なった。除外となった症例については Table 3 に、脱落となった症例については Table 4 にそれぞれの理由を示した。

3. 対象の背景因子

対象 197 例の背景因子について両薬剤群間の均質性を検討した。Table 5 に示したように対象は全例女性であり、かつ外来患者で、単独・混合感染の割合や自覚症状の頻尿、排尿痛および膿尿の程度の分布などに、両群間に有意差は認められなかった。しかし年齢分布は PPA 群に若年者の 16~29 歳が多く、AM-715 群に 50~59 歳が多い傾向が認められた。

投薬前の起炎菌の分布は Table 6, 7 に示したとおりであった。グラム陽性菌 (GPC) 単独感染は、AM-715 群 15 例、PPA 群 13 例、グラム陰性桿菌 (GNR) 単独感染は AM-715 群 79 例、PPA 群 73 例、二種以上の混合感染は AM-715 群 6 例、PPA 群 11 例で両群間に有意差は認められなかった。また各菌種別にみても GNR は AM-715 群 89 株、PPA 群 86 株、GPC は

Table 5 Background characteristics

Characteristics		AM-715	PPA	Statistical analysis
Sex	Male	0	0	—
	Female	100	97	
Age	16 ~ 29	20	34	Z ₀ = -1.8796 ⁺ P ₀ = 0.060
	30 ~ 39	26	19	
	40 ~ 49	18	19	
	50 ~ 59	23	13	
In-out patients	In-patients	0	0	—
	Out-patients	100	97	
Type of infection	Monomicrobial infection	94	86	P ₀ = 0.211 N.S.
	Polymicrobial infection	6	11	
Pollakisuria	+++	26	25	Z ₀ = 0.2145 P ₀ = 0.830 N.S.
	++	43	45	
	+	26	21	
	—	5	6	
Pain on urination	+++	19	26	Z ₀ = 0.8691 P ₀ = 0.384 N.S.
	++	53	45	
	+	28	26	
Pyuria	+++	45	40	Z ₀ = 0.5880 P ₀ = 0.556 N.S.
	++	36	36	
	+	19	21	

AM-715 群 19 株, PPA 群 24 株と両群間に偏りはみられなかったが, *S. faecalis* は AM-715 群にはなく, PPA 群にのみ 7 株と有意に多かった。本試験で分離同定された起炎菌に対する両薬剤の MIC 分布を Fig. 3, 4 に示した。10⁸ cells/ml の接種菌量では, AM-715 群の 99 株, PPA 群の 101 株に対する AM-715 の MIC は ≤0.05~50 μg/ml に分布し, その peak 値は 0.05 μg/ml であった。また AM-715 群 99 株, PPA 群 101 株に対する PPA の MIC は 0.78~≥100 μg/ml に分布し, その peak 値は 1.56 μg/ml であり, 分離された起炎菌の薬剤感受性に両群間に偏りは認められなかった (Fig. 3)。10⁸ cells/ml 接種菌量の場合も同様なパターンを示した (Fig. 4)。以上 AM-715 群と PPA 群の患者背景因子には特定すべき不均質な分布が認められないことから両群間の薬効, 安全性および有用性に関する比較検討が可能であると判断された。

Table 6 Pattern of organisms

Pattern	AM-715	PPA	Statistical analysis
GPC	15	13	$\chi^2 = 6.8356$ $P_0 = 0.446$ N.S.
GNR	79	73	
GPC+GPC		1	
GPC+GNR	3	5	
GNR+GNR	1	3	
GPC+GPC+GNR		2	
GPC+GNR+GNR	1		
GNR+GNR+GNR	1		
TOTAL	100	97	

GPC: Gram positive coccus
 GNR: Gram negative rod

4. 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に従って判定小委員会が行なった総合臨床効果を Table 8 に示した。AM-715 群は著効 80 例(80.0%), 有効 19 例(19.0%), 無効 1 例(1.0%)で著効と有効を合わせたいわゆる有効率 (以下有効率とする) は 99.0% であった。PPA 群は著効 66 例 (68.0%), 有効 26 例 (26.8%), 無効 5 例 (5.2%) で有効率は 94.8% であった。両群間では AM-715 群が PPA 群に比べて有効性分布において有意に優る成績であった (P<0.05)。また著効率でも AM-715 群は PPA 群に優る傾向がみられた。有効率では両群間に有意差は認められなかった。

5. 自覚症状に対する効果

排尿痛に対する効果は Table 9 に示した。AM-715

Table 7 Organism isolated from urine before treatment

Organism	AM-715	PPA	Statistical analysis
<i>E. coli</i>	69	69	$P_0 = 0.970$ N.S.
<i>P. mirabilis</i>	4	5	$P_0 = 1.000$ N.S.
<i>Klebsiella</i>	6	3	$P_0 = 0.330$ N.S.
<i>P. aeruginosa</i>		1	—
<i>S. marcescens</i>		1	—
<i>Enterobacter</i>	5	3	$P_0 = 0.496$ N.S.
Other GNR	5	4	$P_0 = 0.747$ N.S.
Sub total	89	86	$P_0 = 0.539$ N.S.
<i>S. epidermidis</i>	18	12	$P_0 = 0.299$ N.S.
<i>S. faecalis</i>		7	$P_0 = 0.014$
Other GPC	1	5	$P_0 = 0.212$ N.S.
Sub total	19	24	$P_0 = 0.539$ N.S.
Total	108	110	

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates from urine

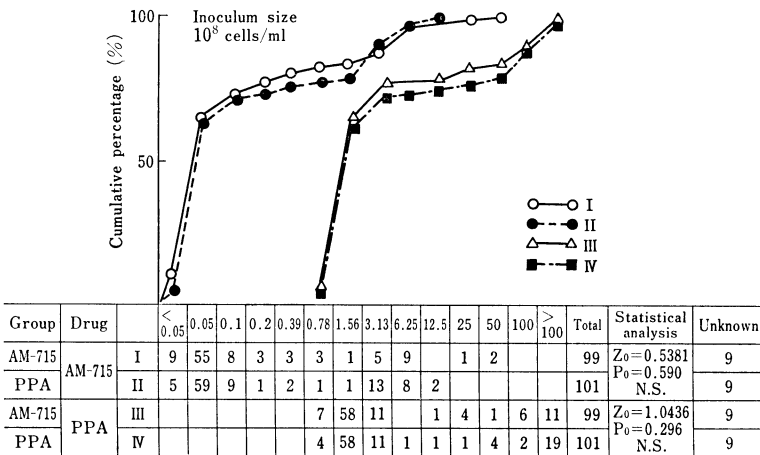
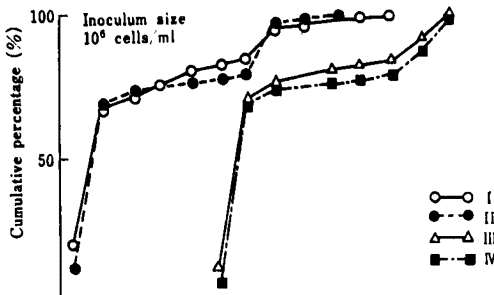


Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates from urine



Group	Drug	< 0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	Total	Statistical analysis	Unknown
AM-715	I	19	48	5	3	4	2	2	12	1					99	Z ₀ = 0.6663 P ₀ = 0.505 N.S.	9
	PPA	12	58	4	3	1	2	18	2	1							
AM-715	III						12	58	6		4	1	1	9	99	Z ₀ = 0.9884 P ₀ = 0.322 N.S.	9
	PPA	IV					7	62	5		2	1	3	8			

Table 8 Overall clinical efficacy evaluated by the committee

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
AM-715	100	80 (80.0%)	19 (19.0%)	1 (1.0%)	"Ex" $\chi^2_0 = 3.0733^+$ P ₀ = 0.079 AM > PPA "Ex + Mod." P ₀ = 0.114 N.S.
		99 (99.0%)			
PPA	97	66 (68.0%)	26 (26.8%)	5 (5.2%)	Z ₀ = 2.0134* P ₀ = 0.044 AM > PPA
		92 (94.8%)			

Table 9 Evaluation of efficacy on symptom

Drug	No. of cases	Resolved	Improved	Persisted	Statistical analysis
AM-715	100	95 (95.0%)	5 (5.0%)	0	"Resol." P ₀ = 0.122 N.S. "Res. + Imp." P ₀ = 0.117 N.S.
		100 (100%)			
PPA	97	86 (88.7%)	8 (8.2%)	3 (3.1%)	Z ₀ = 1.6605* P ₀ = 0.096 AM > PPA
		94 (96.9%)			

群は消失 95 例 (95.0%), 軽快 5 例 (5.0%), 消失と軽快を合せた軽快率(以下軽快率とする)は 100%であった。PPA 群は消失 86 例 (88.7%), 軽快 8 例 (8.2%), 不変 3 例 (3.1%) で軽快率は 96.9% であった。両群間では AM-715 群が PPA 群に優る傾向が認められたが、消失率、軽快率では両群間に差はみられなかった。

6. 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果は Table 10 に示した。AM-715 群は正常化 88 例 (88.0%), 改善 6 例 (6.0%), 不変 6 例 (6.0%), 正常化と改善を合せた改善率(以下改善率とする)は 94.0% であった。PPA 群は正常化 79 例

(81.4%), 改善 11 例 (11.3%), 不変 7 例 (7.2%) で改善率は 92.8% で、両群間には有意差は認められなかった。

7. 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は Table 11 に示した。AM-715 群は陰性化 91 例 (91.0%), 菌減少 1 例 (1.0%), 菌交代 7 例 (7.0%), 不変 1 例 (1.0%) であった。PPA 群は陰性化 77 例 (79.4%), 菌減少 5 例 (5.1%), 菌交代 10 例 (10.3%), 不変 5 例 (5.1%) であった。両群間では AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた (P < 0.03)。また陰性化率でも AM-715 群が有意に優

Table 10 Evaluation of efficacy on pyuria

Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis
AM 715	100	88 (88.0%)	6 (6.0%)	6 (6.0%)	"Cl." $\chi^2 = 1.1711$ P = 0.279 N.S.
		94 (94.0%)			"Cl. + De." P = 0.780 N.S.
PPA	97	79 (81.4%)	11 (11.3%)	7 (7.2%)	$Z = 1.2229$ P = 0.221 N.S.
		90 (92.8%)			

Table 11 Evaluation of efficacy on bacteriuria

Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis
AM 715	100	91 (91.0%)	1 (1.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	"Elim." P = 0.026* AM > PPA
		92 (92.0%)				"Elim. + Dec." P = 0.122 N.S.
PPA	97	77 (79.4%)	5 (5.1%)	10 (10.3%)	5 (5.1%)	$Z = 2.2855^*$ P = 0.022 AM > PPA
		82 (84.5%)				

Table 12 Overall clinical efficacy

Symptom		Drug	Resolved			Improved			Unchanged			Efficacy on bacteriuria
			Cl.	De.	Un.	Cl.	De.	Un.	Cl.	De.	Un.	
Pyuria	Eliminated	AM-715	80	4	3	1	1	2				91 (91.0%)
		PPA	66	5	2	3		1				77 (79.4%)
Bacteriuria	Decreased (Repl.)	AM 715	6	1				1				8 (8.0%)
		PPA	8	2	1		2	1			1	15 (15.5%)
	Unchanged	AM 715	1									1 (1.0%)
		PPA	1	1				1	1	1		5 (5.1%)
Efficacy on pain on micturition		AM 715	95 (95.0%)			5 (5.0%)			0			AM-715
		PPA	86 (88.7%)			8 (8.2%)			3 (3.1%)			100 Case total
Efficacy on pyuria		AM 715	88 (88.0%)			6 (6.0%)			6 (6.0%)			PPA
		PPA	79 (81.4%)			11 (11.3%)			7 (7.2%)			97
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		AM 715	80 (80.0%)			Overall effectiveness rate						
		PPA	66 (68.0%)									
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate		AM 715	19 (19.0%)			AM-715 99/100 (99.0%)						
		PPA	26 (26.8%)									
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor		AM 715	1 (1.0%)			PPA 92/97 (94.8%)						
		PPA	5 (5.2%)									

Cl. : Cleared De. : Decreased Un. : Unchanged

った($P < 0.03$)が、陰性化と減少を合せた減少率では両群間に有意な差は認められなかった。

UTI 薬効評価基準で指標となる排尿痛、膿尿および細菌尿に対する効果を一括して Table 12 に示した。

8. 細菌学的検討

起炎菌に対する細菌学的効果を Table 13 に菌種別に示した。AM-715 群は GNR 89 株、GPC 19 株計 108 株が分離され、PPA 群は GNR 86 株、GPC 24 株計 110 株が分離された。AM-715 群は 108 株中 *E. coli* の 2 株を除く 106 株が消失し、PPA 群は 110 株中 100 株が消失し、消失率はそれぞれ 98.1%、90.9% であった。GNR に対する菌消失率をみると AM-715 群は 89 株中 87 株 97.8%、PPA 群は 86 株中 83 株 96.5% と両群間に有意差は認められなかった。しかし GPC についてみると、AM-715 群は 19 株中 19 株 100% 消失しているのに対し、PPA 群では 24 株中 17 株 70.8% の消失率で AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P < 0.02$)。

次に分離株に対する投薬前の両剤の MIC(10^8 cells/ml)と細菌学的効果との関係を Table 14 に示した。即ち AM-715 群で存続した 2 株は *E. coli* で、その MIC は 1 株は $< 0.05 \mu\text{g/ml}$ であり、他の 1 株は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。PPA 群では存続した 10 株は *E. coli* 2 株 (MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と不明 1 株)、*S. marcescens* 1 株 (MIC は $100 \mu\text{g/ml}$)、*S. epidermidis* 6 株 (MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 3 株と $> 100 \mu\text{g/ml}$ 2 株、不明 1 株)および *S. faecalis* 1 株 (MIC は $> 100 \mu\text{g/ml}$) であった。

AM-715 群および PPA 群の投薬後出現菌を Table 15 に示した。AM-715 群は 10 例 (10%) に 12 株出現し、PPA 群は 12 例 (12.4%) に 14 株出現したが、両群間に有意差は認められなかった。

9. 主治医の判定による臨床効果

主治医の判定による臨床効果を Table 16 に示した。AM-715 群は著効 76 例 (76.0%)、有効 17 例 (17.0%)、やや有効 7 例 (7.0%) であった。PPA 群は著効 61 例 (62.9%)、有効 27 例 (27.8%)、やや有効 8 例

Table 13 Bacteriological response

	Organism	Drug	No. of strains	Eradicated	Persisted	Statistical analysis
GNR	<i>E. coli</i>	AM-715	69	67	2	$P_0 = 1.000$ N.S.
		PPA	69	67	2	
	<i>P. mirabilis</i>	AM-715	4	4		
		PPA	5	5		
	<i>Klebsiella</i>	AM-715	6	6		
		PPA	3	3		
	<i>P. aeruginosa</i>	AM-715	1	1		
		PPA	1		1	
<i>Enterobacter</i>	AM-715	5	5			
	PPA	3	3			
Other GNR	AM-715	5	5			
	PPA	4	4			
Sub total	AM-715	89	87	2	$P_0 = 0.678$ N.S.	
	PPA	86	83	3		
GPC	<i>S. epidermidis</i>	AM-715	18	18		$P_0 = 0.001^{**}$ AM > PPA
		PPA	12	6	6	
	<i>S. faecalis</i>	AM-715				
		PPA	7	6	1	
Other GPC	AM-715	1	1			
	PPA	5	5			
Sub total	AM-715	19	19		$P_0 = 0.012^*$ AM > PPA	
	PPA	24	17	7		
Total	AM-715	108	106	2	$P_0 = 0.033^*$ AM > PPA	
	PPA	110	100	10		

Table 14 Relation between MIC and eradication rate

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g ml}^{-1}$) [*]												Unknown	Total		
		<0.05	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			100	>100
<i>E. coli</i>	AM 715	16/17	43/43	1/1	0.1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	5.5	67/69
	PPA							54/55	1/1							4.5	67/69
<i>P. mirabilis</i>	AM 715		1/1	2.2		1.1		2.2	3.3								4.4
	PPA																5.5
<i>Klebsiella</i>	AM 715		2.2		2.2			3.3								2.2	6.6
	PPA															3.3	3.3
GNR <i>P. aeruginosa</i>	AM 715										1.1						1/1
	PPA																
<i>S. marcescens</i>	AM 715													0.1			0.1
	PPA																
<i>Enterobacter</i>	AM 715	1/1	1.1	2.2				1.1									5.5
	PPA							2.2							1.1		3.3
Other GNR	AM 715	1.1	1/1									1.1			1/1	1.1	5.5
	PPA														1/1	1.1	4.4
<i>S. epidermidis</i>	AM 715					1.1		1.1	1.1	1.1	12/12	1/1				2.2	18/18
	PPA												1/1	2.5	2.4	0.1	6/12
GPC <i>S. faecalis</i>	AM 715													1/1	1/1	3.4	6.7
	PPA																
Other GPC	AM 715					1.1									1.1	3.3	1.1
	PPA																
Total	AM 715	18/19	48/48	5/5	2.3	4/4	2/2	2.2	12/12	1.1	2.2	1.1	2.2	1.1	3.3	9/9	106/108
	PPA						7/7	61/62	5/5		1.1	5/5	1.1	3.3	4.8	8/9	100/110

* Inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 15 Strains appeared after treatment

Organism	AM-715	PPA	Total	Statistical analysis	
<i>S. aureus</i>		3	3	$P_0 = 0.224$	N.S.
<i>S. epidermidis</i>	1	3	4	$P_0 = 0.598$	N.S.
<i>Staphylococcus</i> sp.	1		1	$P_0 = 0.461$	N.S.
α - <i>Streptococcus</i>	1		1	$P_0 = 0.461$	N.S.
<i>S. faecalis</i>	2	5	7	$P_0 = 0.391$	N.S.
γ - <i>Streptococcus</i>	1		1	$P_0 = 0.461$	N.S.
<i>Streptococcus</i> sp.	1	2	3	$P_0 = 1.000$	N.S.
<i>Micrococcus</i>	1		1	$P_0 = 0.461$	N.S.
GPR	1		1	$P_0 = 0.461$	N.S.
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1	$P_0 = 0.461$	N.S.
<i>Acinetobacter</i>	2		2	$P_0 = 0.203$	N.S.
<i>Lactobacillus</i>		1	1	$P_0 = 1.000$	N.S.
Total	12	14	26		
Cases "appeared" Total No. of cases	10/100	12/97	22/197	$\chi^2_0 = 0.0912$ $P_0 = 0.762$	N.S.

Table 16 Global judgement evaluated by the attending physicians

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Statistical analysis
AM-715	100	76 (76.0%)	17 (17.0%)	7 (7.0%)	0	"Ex." $\chi^2_0 = 3.4024^+$ $P_0 = 0.065$ AM>PPA "Ex. + Mod." $P_0 = 0.609$ N.S.
		93(93.0%)				
PPA	97	61 (62.9%)	27 (27.8%)	8 (8.2%)	1 (1.0%)	$Z_0 = 1.9222^+$ $P_0 = 0.054$ AM>PPA
		88(90.8%)				

(8.2%), 無効1例(1.0%)であった。著効と有効を合せた有効率では AM-715 群 93.0%, PPA 群 90.8%であった。両群間では AM-715 群が PPA 群に比べて優る傾向が認められた。著効率でも同様であった。

10. 副作用

観察された副作用については Table 17 に示した。AM-715 群は 115 例中 5 例(4.3%)に、胃部不快感(1)、悪心(1)、便秘(1)、心悸亢進+不眠+皮疹(1)および食欲不振(1)が認められた。PPA 群は 111 例中 3 例(2.7%)に、下痢(1)、悪心(1)および顔面浮腫(1)が認められた。AM-715 群の 1 例(胃部不快感)に胃薬を投薬した以外に特別な処置を施した症例はなく、また投薬を中止した症例は 1 例もなかった。いずれも治験の終了と共に症状は消失した。副作用の発生頻度、重症度などで両群間に有意差は認められなかった。

臨床検査値は、投薬前後に検査しえた症例、AM-715

群 10 例および PPA 群 7 例で RBC, Hb, Ht, WBC, s-GOT, s-GPT, Al-P, BUN, s-Creatinine について検討した。ただし、Al-P については AM-715 群 8 例、PPA 群 5 例にのみ行なわれた。これら臨床検査値と薬剤との関係を Table 13 に示したが、PPA 群の 1 例において WBC の減少(7,300→3,800)を認め、薬剤との関係があるかも知れないと判定されている。

11. 有用性評価

有効性および安全性を勘案して主治医が行なった有用性評価を Table 19 に示した。AM-715 群は“満足”89 例(89.0%)、“どちらともいえない”11 例(11.0%)であったが、PPA 群は“満足”83 例(85.6%)、“どちらともいえない”11 例(11.3%)、“不満足”3 例(3.1%)であった。

有用性において両群間に有意差は認められなかった。

12. 層別評価

Table 17 Incidence of side effect

Type of side effect	Drug	No. of side effect				Relation to the drug					
		Severity of symptoms ³⁾			Total ¹⁾	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not	
		+++	++	+							
Stomach discomfort	AM-715		1		1 (0.9%)		1				
Diarrhea	PPA			1	1 (0.9%)		1				
Nausea	PPA			1	1 (0.9%)			1			
	AM-715			1	1 (0.9%)		1				
Constipation	AM-715			1	1 (0.9%)		1				
Facial eruption	AM-715			1	1 (0.9%)			1			
Facial edema	PPA			1	1 (0.9%)			1			
Insomnia	AM-715			1	1 (0.9%)	1					
Anorexia	AM-715			1	1 (0.9%)		1				
Tachycardia	AM-715			1	1 (0.9%)		1				
Total No. of cases evaluated 226 cases	Total No. of side effect	AM-715		1	6	7	1	5	1		
		PPA			3	3		1	2		
	Total No. of cases with side effect	AM-715	5/115(4.3%) ²⁾				5/115(4.3%) ²⁾			0/115 ²⁾	
		PPA	3/111(2.7%)				3/111(2.7%)			0/115	

$$1) \frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$$

$$2) \frac{\text{Total No. of incidencies}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$$

3) +++: Discontinued due to side effect

++: Treatment for side effect was necessary, but continued

+: Treatment for side effect was not necessary, and continued

Drug	Onset of side effects	Statistical analysis
AM-715	4.3%	$P_0=0.722$ N.S.
PPA	2.7%	

対象の背景因子に特定する偏りが無いことから、臨床的に意義をもついくつかの因子について層別して総合臨床効果を検討した。

1) 排尿痛の程度と総合臨床効果

投薬前の排尿痛の程度(卅, 卅, +)別の総合臨床効果を Table 20 に示した。AM-715 群で投薬前排尿痛(卅)の症例 19 例では著効 17 例(89.5%)、有効 2 例(10.5%)と有効率 100% であったのに対し、PPA 群 26 例では著効 22 例(84.6%)、有効 3 例(11.5%)、無効 1 例(3.8%)で有効率 96.2% であった。同様に投薬前排尿痛(卅, +)の症例に対しても両群間の比較検討を行なったが、排尿痛の程度(卅, 卅, +)の別ではそれぞれの総合臨床効果に有意差は認められなかった。

2) 膿尿の程度と総合臨床効果

投薬前の膿尿の程度(卅, 卅, +)の別にみた総合臨床

効果を Table 21 に示した。膿尿の程度(+)の症例で、AM-715 群は 19 例中著効 17 例、有効 2 例で有効率 100% であったのに対し、PPA 群 21 例では著効 13 例、有効 5 例、無効 3 例で、有効率は 85.7% であり、AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優り($P < 0.04$)、かつ著効率でも AM-715 群が優る傾向を示した。

しかし膿尿の程度(卅, 卅)の症例では両群間の総合臨床効果に有意差は認められなかった。

3) 単独・混合感染別の総合臨床効果

AM-715 群は単独感染 94 例、混合感染 6 例、PPA 群は単独感染 86 例、混合感染 11 例であり、両群間の分布に偏りがなかった(Table 5)。

単独・混合感染別の総合臨床効果を検討した結果を Table 22 に示した。単独感染では、AM-715 群は著効 76 例(80.8%)、有効 17 例(18.1%)、無効 1 例(1.1

Table 18 Changes in laboratory test results

Items	Drug	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved	
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not			Subtotal
RBC	AM-715	10								10	
	PPA	7								7	
Hb	AM-715	10								10	
	PPA	7								7	
Ht	AM-715	10								10	
	PPA	7								7	
WBC	AM-715	10								4	6
	PPA	7			1	1				6	
S-GOT	AM-715	10								9	1
	PPA	7								7	
S-GPT	AM-715	10								9	1
	PPA	7								7	
Al-P	AM-715	8								8	
	PPA	5								5	
BUN	AM-715	10								10	
	PPA	7								7	
S-Cr	AM-715	10								10	
	PPA	7								7	
No. of cases with deteriorated laboratory test results	AM-715				0					0	
	PPA				1					0	

Table 19 Evaluation of utility

Drug	No. of cases	Satisfied	Unknown	Dissatisfied	Statistical analysis
AM-715	100	89 (89.0%)	11 (11.0%)	0	"Satis." $\chi^2_0 = 0.2597$ $P_0 = 0.610$ N.S.
PPA	97	83 (85.6%)	11 (11.3%)	3 (3.1%)	$Z_0 = 0.7904$ $P_0 = 0.429$ N.S.

%)で有効率 98.9%であったのに対し、PPA 群は著効 57 例 (66.3%)、有効 24 例 (27.9%)、無効 5 例 (5.8%)で有効率は 94.2%であった。両群間では AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優り ($P < 0.03$)、著効率でも AM-715 群が優っていた ($P < 0.05$)。混合感染では両群共少数例であり全例有効以上であった。

13. グラム陰性桿菌感染症に対する評価

GPC を起炎菌とする症例 AM-715 群 15 例、PPA 群 14 例 (単独感染 13 例、混合感染 1 例)を除いた、いわゆる GNR を起炎菌とする症例 AM-715 群 85 例、PPA 群 83 例計 168 例について両群間の臨床効果を比較検討した。

1) 背景因子

単独・混合感染の割合、自覚症状、膿尿の程度などの背景因子の不均質性は両群間に認められず、年齢の分布

で PPA 群に 16~29 歳の若年者が多く、AM-715 群に 50~59 歳の高年齢者が多い傾向が認められたにすぎなかった (Table 23)。

2) 総合臨床効果

Table 24 に示したように GNR 症例では、AM-715 群は著効 67 例 (78.8%)、有効 17 例 (20.0%)、無効 1 例 (1.2%)、PPA 群は著効 61 例 (73.5%)、有効 20 例 (24.1%)、無効 2 例 (2.4%)で、両群間に有意差は認められなかった。

3) 自覚症状に対する効果

Table 25 に示したように、AM-715 群は消失 81 例 (95.3%)、軽快 4 例 (4.7%)、PPA 群は消失 75 例 (90.4%)、軽快 8 例 (9.6%)と両群共全例が軽快以上で両群間に有意差は認められなかった。

4) 膿尿に対する効果

Table 20 Influence of grade of pain on urination before treatment

Grade	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis	
Pain on urination	+++	AM 715	19 (19.0%)	17 (89.5%)	2 (10.5%)	0	"Ex." $P_0=1.000$ N.S. "Ex.+ Mod." $P_0=1.000$ N.S.
		PPA	26 (26.8%)	22 (84.6%)	3 (11.5%)	1 (3.8%)	$Z_0=0.5065$ $P_0=0.612$ N.S.
	++	AM 715	53 (53.0%)	42 (79.2%)	10 (18.9%)	1 (1.9%)	"Ex." $\chi^2_0=1.9809$ $P_0=0.159$ N.S. "Ex.+ Mod." $P_0=1.000$ N.S.
		PPA	45 (46.4%)	29 (64.4%)	15 (33.3%)	1 (2.2%)	$Z_0=1.5971$ $P_0=0.110$ N.S.
	+	AM 715	28 (28.0%)	21 (75.0%)	7 (25.0%)	0	"Ex." $P_0=0.249$ N.S. "Ex.+ Mod." $P_0=0.104$ N.S.
		PPA	26 (26.8%)	15 (57.7%)	8 (30.8%)	3 (11.5%)	$Z_0=1.5403$ $P_0=0.123$ N.S.

Table 21 Influence of grade of pyuria before treatment

Grade	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis	
Pyuria	+++	AM-715	45 (45.0%)	34 (75.6%)	11 (24.4%)	0	"Ex." $\chi^2_0=0.6849$ $P_0=0.407$ N.S. "Ex.+ Mod." $P_0=1.000$ N.S.
		PPA	40 (41.2%)	26 (65.0%)	14 (35.0%)	0	$Z_0=1.0597$ $P_0=0.289$ N.S.
	++	AM-715	36 (36.0%)	29 (80.6%)	6 (16.7%)	1 (2.8%)	"Ex." $P_0=0.586$ N.S. "Ex.+ Mod." $P_0=0.619$ N.S.
		PPA	36 (37.1%)	27 (75.0%)	7 (19.4%)	2 (5.6%)	$Z_0=1.3106$ $P_0=0.190$ N.S.
	+	AM-715	19 (19.0%)	17 (89.5%)	2 (10.5%)	0	"Ex." $P_0=0.069^+$ AM>PPA "Ex.+ Mod." $P_0=0.232$ N.S.
		PPA	21 (21.6%)	13 (61.9%)	5 (23.8%)	3 (14.3%)	$Z_0=2.0757^*$ $P_0=0.037$ AM>PPA

Table 22 Overall clinical efficacy classified by type or of infection

Infection	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
Monomicrobial infection	AM-715	94	76 (80.8%)	17 (18.1%)	1 (1.1%)	"Ex." $\chi^2_0=4.2165^*$ $P_0=0.040$ AM>PPA "Ex.+ Mod." $P_0=0.105$ N.S.
	PPA	86	57 (66.3%)	24 (27.9)	5 (5.8%)	$Z_0=2.3181^*$ $P_0=0.020$ AM>PPA
Polymicrobial infection	AM-715	6	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0	"Ex." $P_0=0.584$ N.S. "Ex.+ Mod." $P_0=1.000$ N.S.
	PPA	11	9 (81.8%)	2 (18.2%)	0	$Z_0=0.6827$ $P_0=0.494$ N.S.

Table 26 に示したように、AM-715 群は正常化 74 例(87.1%)、改善 6 例(7.0%)、不変 5 例(5.9%)、PPA 群は正常化 69 例(83.1%)、改善 8 例(9.6%)、不変

6 例(7.2%)であった。両群間に有意差は認められなかった。

5) 細菌尿に対する効果

Table 23 Background characteristics (GNR)

Characteristics		AM-715	PPA	Statistical analysis	
Sex	Male	0	0		
	Female	85	83		
Age	16 ~ 29	15	29	$Z_0 = 1.7067'$ $P_0 = 0.087$	
	30 ~ 39	21	13		
	40 ~ 49	16	16		
	50 ~ 59	20	13		
	60 ~ 69	13	12		
In-out patients	In-patients	0	0		
	Out-patients	85	83		
Type of infection	Monomicrobial	79	73	$\chi_0^2 = 0.7032$	N.S.
	Polymicrobial	6	10		
Pollakisuria	+++	21	22	$Z_0 = 0.4076$ $P_0 = 0.683$	N.S.
	++	41	41		
	+	19	16		
	-	4	4		
Pain on micturition	+++	16	24	$Z_0 = 1.1922$ $P_0 = 0.233$	N.S.
	++	46	39		
	+	23	20		
Pyuria	+++	40	36	$Z_0 = 1.5018$ $P_0 = 0.133$	N.S.
	++	29	30		
	+	16	27		

Table 24 Overall clinical efficacy evaluated by the committee (GNR)

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
AM-715	85	67 (78.8%)	17 (20.0%)	1 (1.2%)	"Ex." $\chi_0^2 = 0.3965$ $P_0 = 0.528$ N.S.
		84 (98.8%)			"Ex.+Mod." $P_0 = 0.618$ N.S.
PPA	83	61 (73.5%)	20 (24.1%)	2 (2.4%)	$Z_0 = 0.8342$ $P_0 = 0.404$ N.S.
		81 (97.6%)			

Table 25 Evaluation of efficacy on symptom (GNR)

Drug	No. of cases	Resolved	Improved	Persisted	Statistical analysis
AM-715	85	81 (95.3%)	4 (4.7%)	0	"Res." $P_0 = 0.244$ N.S.
		85 (100%)			"Res.+Imp." $P_0 = 1.000$ N.S.
PPA	83	75 (90.4%)	8 (9.6%)	0	$Z_0 = 1.2339$ $P_0 = 0.217$ N.S.
		83 (100%)			

Table 27 に示したように、AM-715 群は陰性化 77 例 (90.6%)、減少 1 例 (1.2%)、菌交代 6 例 (7.0%)、不変 1 例 (1.2%)、PPA 群は陰性化 71 例 (85.5%)、

減少 2 例 (2.4%)、菌交代 9 例 (10.8%)、不変 1 例 (1.2%) であった。両群間に有意差は認められなかった。
6) 主治医の判定による臨床効果

Table 26 Evaluation of efficacy on pyuria (GNR)

Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis
AM-715	85	74 (87.1%)	6 (7.0%)	5 (5.9%)	"Cl." $\chi_0^2=0.2481$ $P_0=0.618$ N.S. "Cl.+De." $P_0=0.764$ N.S.
		80(94.1%)			
PPA	83	69 (83.1%)	8 (9.6%)	6 (7.2%)	$Z_0=0.6976$ $P_0=0.485$ N.S.
		77(92.8%)			

Table 27 Evaluation of efficacy on bacteriuria (GNR)

Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis
AM-715	85	77 (90.6%)	1 (1.2%)	6 (7.0%)	1 (1.2%)	"Elim." $P_0=0.348$ N.S. "Elim.+De." $P_0=0.452$ N.S.
		78(91.8%)				
PPA	83	71 (85.5%)	2 (2.4%)	9 (10.8%)	1 (1.2%)	$Z_0=0.9826$ $P_0=0.325$ N.S.
		73(87.9%)				

Table 28 Global judgement evaluated by the attending physicians (GNR)

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Statistical analysis
AM-715	85	64 (75.3%)	15 (17.6%)	6 (7.1%)	0	"Ex." $\chi_0^2=0.6142$ $P_0=0.433$ N.S. "Ex.+Mod." $P_0=0.999$ N.S.
		79(92.9%)				
PPA	83	57 (68.7%)	20 (24.1%)	5 (6.0%)	1 (1.2%)	$Z_0=0.8925$ $P_0=0.372$ N.S.
		77(92.8%)				

Table 29 Evaluation of utility (GNR)

Drug	No. of cases	Satisfied	Unknown	Dissatisfied	Statistical analysis
AM-715	85	74 (87.1%)	11 (12.9%)	0	"Satis." $P_0=1.000$ N.S.
PPA	83	73 (88.0%)	8 (9.6%)	2 (2.4%)	$Z_0=0.1106$ $P_0=0.911$ N.S.

Table 28 に示したように、AM-715 群は著効 64 例 (75.3%)、有効 15 例 (17.6%)、やや有効 6 例 (7.1%) であり、PPA 群は著効 57 例 (68.7%)、有効 20 例 (24.1%)、やや有効 5 例 (6.0%)、無効 1 例 (1.2%) であった。両群間に有意差は認められなかった。

7) 有用性

Table 29 に示したとおり、AM-715 群は“満足” 74 例 (87.1%)、“どちらともいえない” 11 例 (12.9%)、PPA 群は“満足” 73 例 (88.0%)、“どちらともいえない” 8 例 (9.6%)、“不満足” 2 例 (2.4%) であった。有用性においても両群間に有意差は認められなかった。

III. 考 按

現在汎用されている、合成抗菌剤としては Nalidixic acid(NA)⁹⁾、Piromidic acid(PA)^{9,10)}、および Pipemidic acid(PPA)^{11,12)}があり、研究開発中のものとして Miloxacin(MLX)^{13,14)}および Cinoxacin(CINX)^{15,16)}があげられる。AM-715 の有用性を論ずるには、当然これら同系薬剤との比較の上にたたなければならないであろう。

AM-715 の抗菌力、吸収、排泄、分布、代謝およびその臨床効果 (open trial) については第 28 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム¹⁾(於：東京)で詳細に検討されているが、ここでその概要を述べると共に、尿路感染症における客観的な臨床評価を最終目的とし、前述の同系薬剤と対比しながら本剤の位置づけを検討する。

AM-715 の臨床分離株に対する *in vitro* の抗菌スペクトラムは、同系薬剤に比べて広く、また、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌 (GNR) に対する抗菌力はきわめて強い。しかしながら *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *Alcaligenes* に対しては MLX よりやや劣るとされている¹⁷⁾。また、NA 耐性菌、GM 耐性緑膿菌にも抗菌活性を示す^{1,17)}。本剤は *in vitro* の試験で MIC と MBC 値の差が小さく殺菌力が強いとされ、接種菌量による MIC の変動も少ないとされている (Fig. 3, 4)¹⁷⁾。

本剤は経口投与により消化管から吸収され、ヒトでの最高血中濃度は 100 mg 投与で 0.47 $\mu\text{g/ml}$ (服用約 1 時間後)で、血中半減期は約 4 時間である。動物実験における膀胱、腎臓および前立腺への本剤の分布は高いとされている¹⁷⁾。ヒトにおける AM-715 の尿中回収率は 40% 前後¹⁷⁾とされているが、他剤と比較すると AM-715 の尿中回収率は CINX や PPA より少し低いが、NA, PA および MLX よりは明らかに高値である^{9,14)}。

以上、本剤のもつ抗菌作用特性、組織内分布などを考え合せるとき、尿路感染症に対する臨床的な有用性は容易に推察することができる。事実、本試験に先だち行なわれた一般臨床試験の成績では、AM-715 の 1 日投薬量 200~800 mg で急性単純性膀胱炎 469 例に対して 96.2% の有効率が認められ、これらの症例のうち UTI 薬効評価基準に適合する 421 例で 98.6%、さらに 421 例中 1 日量 300 mg 分 3 投薬例 290 例で 97.9% の成績が報告された¹⁾。

以上の成績から AM-715 が急性単純性膀胱炎に対し、その抗菌力に比例した臨床効果を発揮していると考え、その効果を客観的に証明するために、二重盲検法による PPA との比較試験を行なった。

本試験の両薬剤群における対象患者の背景因子のうち、年齢分布において PPA 群に若年者 16~29 歳が多く、AM-715 群に 50~59 歳が多い傾向が認められた ($P < 0.07$) が、急性単純性膀胱炎に対する両薬剤群間の薬効判定には影響ないものと考えた。その他の背景因子には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 5, 6, Fig. 3, 4)。しかし起炎菌の菌種別の分布で、*S. faecalis* が PPA 群に 7 例、AM-715 群に 0 例と有意に PPA 群に多かったが、7 例中 6 例が除菌されており、全体の薬効評価に影響を与えないものと考えられた (Table 7)。

総合臨床効果は、AM-715 群は有効率 99.0% に対し、PPA 群 94.8% で、AM-715 群が有意に優っていた (Table 8)。この AM-715 群の有効率は前述の全国集計 UTI 基準適合症例の有効率 98.6%、およびそのうちの 1 日量 300 mg 投薬例の 97.9% と同様の成績で、急性膀胱炎に対する本剤の有効性を確認しえたものといえよう。

背景因子が相違するために一律に比較はできないであろうが、他の同系薬剤の急性単純性膀胱炎に対する有効率はそれぞれ CINX が 94.9%¹⁵⁾、MLX が 88.1%¹⁴⁾、PA が 93.2%⁹⁾であり、これら薬剤の有効率と比較したとき本剤は同等以上の成績であった。

排尿痛に対する効果では、AM-715 群の方が PPA 群に比べ優る傾向が認められた (Table 9) が、膿尿に対する効果では正常化を含めた改善率が AM-715 群で 94.0%、PPA 群で 92.7% と両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 10)。細菌尿に対する効果は AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優れていた (Table 11)。これは両薬剤の抗菌力の差を反映した成績であると思われる (Fig. 3, 4)。菌交代例の出現頻度は AM-715 群で 7 例(7.0%)、PPA 群で 10 例(10.3%) と両群間に有意差は認められなかった。

細菌学的効果の面では、分離菌全体としてみた場合の AM-715 群の菌消失率は 98.1% で、PPA 群のそれは 90.9% であった (Table 13)。グラム染色別にみた細菌学的効果は GNR では両薬剤群間の菌消失率に差は認められなかった。しかし GPC に対する菌消失率は AM-715 群 100%、PPA 群 70.8% と両群間に有意差が認められた。これは AM-715 が *S. aureus*(MIC=0.78 $\mu\text{g/ml}$) や *S. epidermidis*(MIC=0.39 $\mu\text{g/ml}$) など GPC にまで抗菌活性が広がっていることを裏付ける成績で¹⁾、事実 *S. epidermidis* に対する AM-715 群の菌消失率は 100%(18/18) であったのに対し、PPA 群では 50%(6/12) と低率であった (Table 13)。

なお、GNR における両薬剤群間の菌種別効果には差

は認められなかった。*P. aeruginosa* や *S. marcescens* は AM-715 群で一株も分離されなかったため、これらの菌種に対する本剤の有効性をここで論ずることはできないが、前述したように *in vitro* では他のグラム陰性桿菌に対すると同様に強い抗菌作用が認められている¹⁾。

投薬後出現菌は AM-715 群で 10%、PPA 群で 12.4% 認められたが、その大半は GPC であった (Table 15)。AM-715 群で存続した株は *E. coli* 2 株のみであったが、PPA 群では 10 株が存続し、そのうち 6 株は GPC であった。これらの成績は PPA の GPC に対する *in vitro* の抗菌活性が本剤に比べて劣ることが臨床に反映されたものと考えられた。主治医の判定による臨床効果では、AM-715 群が PPA 群に比べ優る傾向が認められた。これは UTI 薬効評価基準にもとづく総合臨床効果の結果とほぼ一致する成績であった。

本剤の副作用については、齋藤¹⁾が open trial の成績を全国集計し、2,062 例中 78 例 (3.8%)、発現件数にすると 97 件 (4.7%) を認めたと報告している。これら全国集計においては最長投薬期間は 30 日前後であり、副作用の大部分 (61.9%) は消化器症状 60 件 2.9% であった。その内訳は胃部不快感 18 件、悪心 12 件、食思不振 10 件、下痢 8 件などで、そのうち投薬中止した件数は 14 件 23% であった。神経症状は 18 件 0.9% で、その内訳はキノリンカルボン酸系薬剤の特異な副作用としてのめまいの 12 件が主なもので、そのうち 4 件が投薬を中止している。アレルギー症状、皮疹は 7 件に認められ、5 件で投薬が中止されている¹⁷⁾。以上の副作用の大部分は軽度で、投薬終了後改善しているとはいえ、注意すべきものと考えている。他の合成抗菌剤の各 open trial における副作用の全国集計をみると、CI NX は 947 例中 33 例 3.5%¹⁵⁾、PPA は 1,240 例中 85 例 6.9%¹¹⁾、MLX は 912 例中 66 例 7.2%¹⁴⁾、PA は 141 例中 14 例 9.9%⁹⁾であり、これらと比較して前述の AM-715 の全国集計における副作用発生頻度には特別な問題はないと考えられた。本剤の臨床検査値の異常について齋藤¹⁷⁾は測定、検査が行なわれた症例のうち、GOT、GPT あるいは AI-P 上昇例は 24 例 2.6%、他に好酸球増多 3 例、白血球減少 1 例、BUN 上昇 1 例と報告している。臨床検査値についての同系薬剤との比較は検討症例数に差があるため一律に評価できないものの、特別な所見はなかった^{9,11,14,15)}。一方、今回の比較試験で観察された AM-715 の副作用は 115 例中 5 例 4.3%、発現件数にすると 7 件 6.1% であった。臨床検査値については対象が急性単純性膀胱炎で、かつ本剤が経口剤であることから投薬前後で臨床検査が行なわれた

ものは少なく、検査値の異常を評価するのに充分とはいえないが、測定しえた範囲内では白血球減少を PPA 群の 1 例に認めたのみであった。本試験の投薬期間は 3 日間と短期間であるために、この成績のみで本剤の安全性について言及するのは早計である。しかし前述の副作用に関する全国集計の成績ならびに今回の成績からみて、本剤の 1 日用量が PPA の 1/2.5 量であること、また同系他剤に比べても低い用量であることから、全般に安全性の高い薬剤と評価された。

副作用を勘案した主治医による有用性評価は AM-715 群は満足 89.0%、PPA 群は満足 85.6% と両群間に有意差は認められなかった。膿尿の程度別総合臨床効果を検討したところ、膿尿 (+) の症例で AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていたが、膿尿 (++)、(+++) の症例では両群間に有意差は認められなかった。

PPA は GNR を起炎菌とする UTI に汎用される薬剤であるために、それを起炎菌とする症例のみを対象とし、両群間 (AM-715 群 85 例、PPA 群 83 例) の薬効を比較検討した。その結果、排尿痛、膿尿、細菌尿に対する効果および総合臨床効果のいずれにおいても両群間の有意差は認められなかった。

最後に、急性単純性膀胱炎に対する本剤の投薬量、投薬間隔の妥当性について検討を加えたい。AM-715 100 mg 服用時のヒトにおける最高血中濃度到達時間は服薬後約 1 時間で、その濃度は 0.47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、血中半減期は約 4 時間、服薬 6~8 時間後の尿中薬剤濃度は 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、服薬後 8 時間までの尿中回収率は 40% 前後である¹⁾。本剤の血中濃度は他剤に比べ低い、尿路感染症に対しては抗菌剤の血中濃度より尿中濃度がその治療上大切な役割を果たすとされている^{18,19)}ため、本剤服用 6~8 時間後の尿中濃度の成績¹⁾から、本剤は 1 回 100 mg、1 日 300 mg の投薬で急性単純性膀胱炎に対し十分な治療効果が期待できることが結論された。一般臨床試験の急性膀胱炎に対する全国集計^{1,17)}および今回の比較試験からもその妥当性が証明されたといえる。投薬期間については、本比較試験では主として本剤の薬効を評価することを目的として、3 日間投薬を行なったが、日常の臨床においては重症度あるいは再防発止などを考慮して治療期間に差異が生ずるであろう。

以上の検討成績から、AM-715 は急性単純性膀胱炎の治療薬として PPA と同様に有用であり、副作用も PPA と同等に少なく安全な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第 28 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム III。AM-715, 1980, 東京
- 2) 富岡 収, 山中 望, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神

- 襄次：泌尿器科領域における AM-715 の基礎と臨床。Chemotherapy 29(S-4)：546~565, 1981
- 3) 大越正秋, 河村信夫(UTI 研究会代表)：UTI(尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28：321~341, 1980
 - 4) 石神襄次, 他(15施設および関連施設)：二重盲検法による Pipemidic acid と Piromidic acid の急性下部尿路感染症に対する比較臨床試験。Jap. J. Antibiotics XXIX-2：167~177, 1976
 - 5) 熊沢浄一, 他(13施設および関連施設)：急性単純性膀胱炎に対する Pipemidic acid(PPA)の効果——二重盲検比較試験——。西日泌尿 38：112~134, 1976
 - 6) Dolcol® 添付文書(大日本製薬 KK)
 - 7) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23：1~2, 1975
 - 8) 清水喜八郎, 原田敏雄, 畠山正己, 国井乙彦, 陣立恒雄, 山田栄八郎, 島田馨：Nalidixic acid の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 12：384~389, 1964
 - 9) 第18回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Piromidic acid, 1970, 神戸
 - 10) 石神襄次, 原信二, 三田俊彦, 守殿貞夫：泌尿器科領域における Piromidic acid の応用。Chemotherapy 19：625~630, 1971
 - 11) 第23回日本化学療法学会総会, 新薬研究会報告。Pipemidic acid, 1975, 神戸
 - 12) 三田俊彦, 片岡頌雄, 石神襄次：泌尿器科領域における Pipemidic acid の基礎と臨床。Chemotherapy 23：3082~3102, 1975
 - 13) 黒田泰二, 山口欽也, 片岡頌雄, 三田俊彦, 石神襄次：泌尿器科領域における AB-206 の基礎と臨床。Chemotherapy 26(S-4)：192~208, 1978
 - 14) 第24回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。AB-206, 1977, 札幌
 - 15) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Cinoxacin, 1979, 東京
 - 16) 黒田泰二, 山中望, 荒川創一, 守殿貞夫, 石神襄次：泌尿器科領域における Cinoxacin の基礎と臨床。Chemotherapy 28(S-4)：272~289, 1980
 - 17) 上田泰, 伊藤明, 三橋進, 井上松久, 嶋田甚五郎, 藤森一平, 西村洋司, 馬場駿吉, 斎藤玲：AM-715。Chemotherapy 29：95~103, 1981
 - 18) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU, G. SWINGS & D. WEERTS：Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. J. Infect. Dis. 129：187~193, 1974
 - 19) STAMEY, T. A.; W. R. FAIR, M. M. TIMOTHY, M. A. MILLAR, G. MIHARA & Y. C. LOWERY：Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary tract infections. N. Engl. J. Med. 291：1159~1163, 1974

A COMPARATIVE DOUBLE-BLIND STUDY OF NORFLOXACIN (AM-715) AND PIPEMIDIC ACID IN THE TREATMENT OF ACUTE SIMPLE CYSTITIS

SADAO KAMIDONO, OSAMU TOMIOKA, KOJI HIKOSAKA
and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

TADAO NIJIMA and YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TSUNEO NISHIURA and TATSUO DOI

Department of Urology, School of Medicine, Gifu University

KYOICHI KURODA and MITSUO OHKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

OSAMU YOSHIDA and MIEKO MIYAKAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

HIROYUKI OHMORI and MANABU HIRANO

Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

SHUNRO MOMOSE and SEIICHI NAKAMUTA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University

Controller

TSUNEO TANAKA

Department of Health Administration, School of Health Sciences,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

To evaluate the efficacy and safety of AM-715 for the treatment of acute simple cystitis, a double blind clinical study comparing AM-715 with pipemidic acid (PPA) was carried out. Patients received either 300 mg/day of AM-715 or 750 mg/day of PPA three times a day for 3 days by oral route and the following results were obtained.

1) Of the 241 patients (121 cases treated with AM-715 and 120 cases with PPA), clinical efficacies were evaluated in 197 cases (AM-715 100 cases, PPA 97 cases) excepting 44 cases those excluded or dropped out. Side effect was evaluated in 226 cases (AM-715 115 cases, PPA 111 cases). There was no significant difference in the back-ground characteristics between the two treatment groups.

2) The overall clinical efficacy of treatment was excellent in 80%, moderate in 19%, and the effectiveness rate was 99% in the AM-715 group. It was excellent in 68%, moderate in 26.8%, and the effectiveness rate was 94.8% in the PPA group. Significantly higher efficacy was obtained in the AM-715 group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the effects on subjective symptoms and pyuria between the groups. Effect on bacteriuria was "Eliminated" in 91% of the cases in the AM-715 group and in 79.4% of the cases in the PPA group, and a significant difference was observed between the groups ($P < 0.03$).

3) Bacteriological response was "Eradicated" in 106 strains (98.1%) out of 108 strains (GNR 89, GPC 19) in the AM-715 group and in 100 strains (90.8%) out of 110 strains (GNR 86, GPC 24) in the PPA group. Significantly higher efficacy was obtained in the AM-715 group ($P < 0.02$). But there was no significant difference between the groups with respect to the eradication rate of GNR.

4) The overall clinical efficacy on patients with GNR infections was evaluated in 85 cases out of the AM-715 group and 83 cases out of the PPA group, respectively. The efficacy was excellent in 78.8%, moderate in 20% in the AM-715 group, excellent in 73.5% and moderate in 24.1% in the PPA group. There was no significant difference between the groups in the effects on subjective symptoms and pyuria and bacteriuria.

5) Evaluation by the attending physician was excellent in 76%, excellent or good in 93.0% of the cases in the AM-715 group, excellent in 62.9%, excellent or good in 90.8% of the cases in the PPA group, and there was no significant difference between the groups. In the evaluation by the attending physician for the GNR cases, there was no significant difference between the groups.

6) In the evaluation of usefulness, "Satisfied" rate was 89% in the AM-715 group and 85.6% in the PPA group. There was no significant difference between the groups.

7) Side effects were observed in 5 cases (4.3%) in the AM-715 group and in 3 cases (2.7%) in the PPA group. Most of the side effects were slight gastrointestinal disorders. No abnormal change in laboratory findings due to treatment with AM-715 or PPA was observed.

It is considered that the treatment in dose of 300 mg of AM-715 may be same or more effective than the treatment in dose of 750 mg of PPA, safe and useful for patients with acute simple cystitis.