

複雑性尿路感染症に対する 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 襄次

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)

複雑性尿路感染症に対する Norfloxacin(AM-715) の有効性, 安全性ならびに有用性を客観的に評価する目的で, Pipemidic acid (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。AM-715 は 1 日量 800 mg, PPA は 1 日量 2,000 mg とし, それぞれ 4 回に分けて 5 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 339 例で, 除外, 脱落を除く 265 例 (AM-715 群 128 例, PPA 群 137 例) に対して有効性の評価を行ない, 安全性の評価は 334 例 (AM-715 群 165 例, PPA 群 169 例) について行なった。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 30.5%, 有効率 71.1%, PPA 群が著効率 21.2%, 有効率 58.4% で, 両群間では AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優れた ($P < 0.03$)。

3. 膿尿に対する効果は AM-715 群が正常化率 38.3%, PPA 群が 28.5% であり, AM-715 群が PPA 群に比べ優る傾向が認められた。細菌尿に対する効果は AM-715 群の菌陰性化率 63.3%, PPA 群のそれは 48.2% で AM-715 群が有意に優っていた ($P < 0.04$)。

4. 疾患病態群別にみると, 第 5 群 (混合感染でカテーテル留置例) の総合臨床効果において AM-715 群は有効率 44.4% であったのに対し, PPA 群は 10% と, AM-715 群が PPA 群に比べて優る傾向が認められたが, その他の疾患群では両群間に有意差は認められなかった。

5. 主治医による臨床効果は、AM-715 群が著効率 36.2%、有効率 66.9% であったのに対し、PPA 群は著効率 22.1%、有効率 58.6% と AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた。

6. GNR 症例での総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果でも AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた。

7. 副作用は AM-715 群が 2 例 (1.2%)、PPA 群が 7 例 (4.1%) に認められたが、両群間に有意差は認められなかった。また臨床検査結果からも両群共に特定すべき異常は認められなかった。

8. 有用性の評価は AM-715 群が“満足”率 57.8%、PPA 群が 46.0% で AM-715 群が PPA 群に比べ優る傾向が認められた。

以上の結果から、AM-715 は複雑性尿路感染症に対して 1 日量 800 mg で、PPA の 2,000 mg と同等以上の臨床効果が得られ、かつ安全で有用な薬剤であると判断された。

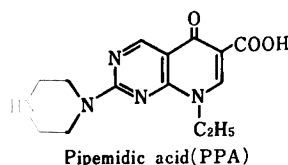
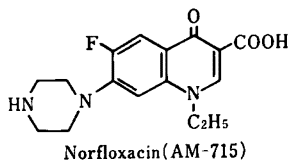
Norfloxacin (AM-715) [化学名: 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid] は杏林製薬中央研究所において新しく開発された経口用キノリンカルボン酸系合成抗菌剤である。その化学構造は Fig. 1 のとおり、6 位にフッ素、7 位にピペラジン環を有することが特徴である。

AM-715 の *in vitro* の抗菌力は従来の同系薬剤に比べ、尿路感染症の主たる起炎菌であるグラム陰性桿菌 (GNR) には一段と強く、またグラム陽性菌に対しても抗菌活性を有することが知られている¹⁾。特に *P. aeruginosa* に対する *in vitro* の抗菌力は経口用剤としてはきわめて優れている。また本剤は Nalidixic acid (NA) 耐性菌や GM 耐性緑膿菌に対しても交叉耐性を示さないことが特徴でもある。

本剤は経口投与により消化管から吸収されるが、血中濃度は同系薬剤に比べてやや低いとされ、尿中および胆汁中に排泄されるが、生体内ではほとんど代謝を受けず、尿中には大部分が未変化体のまま排泄される。

本剤の組織移行は膀胱、腎臓、前立腺、肝臓およびリンパ節で高く、脳、脊髄などの中枢へは低い。それ故に毒性は低く、安全性の高い薬剤とされている²⁾。

Fig. 1 Chemical structure



著者らは、このような特徴をもつ AM-715 を尿路感染症に用い、その有用性を報告した³⁾。

今回は本剤の複雑性尿路感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため、二重盲検法による比較検討を行なった。対照薬には市販の同系薬剤のなかで、すでに臨床効果が確認されている Pipemidic acid (以下 PPA とする) を用いた。

I. 試験方法

1. 参加施設およびコントローラー

本試験は付表の 38 参加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)⁴⁾ に準じて試験を行なうことを決定し、プロトコルを作成して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、大川光央、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が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 月から昭和 56 年 1 月までの 6 か月間に付表の施設の泌尿器科外来通院中または入院中の複雑性尿路感染症患者で、かつ、UTI 薬効評価基準の患者条件を満足するものである。即ち、①年齢が 16 歳以上の男女、②投薬前の膿尿が 5 コ/hpf 以上認められるもの、③投薬前尿中細菌数が 10^4 コ/ml 以上認められるものとした。なお、予め患者には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 錠中に主薬 100 mg を含有する円形状の錠剤 (PTP 包装) を、対照薬の PPA は 1 錠中に主薬 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

付表 協力機関および氏名

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	東京都職員共済組合青山病院 (泌尿器科)	弓削 順二	
3	東京都立豊島病院 (泌尿器科)	浅野美智雄・押 正也	
4	東京共済病院 (泌尿器科)	斉藤 功	
5	関東労災病院 (泌尿器科)	星村 敏之	
6	三井記念病院 (泌尿器科)	西村 洋司・木村 明	
7	武蔵野赤十字病院 (泌尿器科)	仁藤 博	
8	岐阜大学医学部 (泌尿器科)	西浦 常雄・土井 達朗・坂 義人	
9	大垣市民病院 (泌尿器科)	磯貝 和俊	
10	トヨタ病院 (泌尿器科)	堀江 正宜	
11	金沢大学医学部 (泌尿器科)	黒田 恭一・大川 光央・中下英之介 池田 彰良	
12	公立能登総合病院 (泌尿器科)	菅田 敏明	
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	舞鶴共済病院 (泌尿器科)	小坂 哲志・庄田 良中	
16	京都大学医学部 (泌尿器科)	吉田 修・桐山 善夫・宮川美栄子 山内 民男・真田 俊吾・田中 陽一	
17	大阪赤十字病院 (泌尿器科)	高橋 陽一・飛田 淑一・松田 公志 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・黒田 泰二・梅津 敏一 杉本 正行	
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	関西労災病院 (泌尿器科)	広岡九兵衛・島谷 昇・井谷 淳	
24	市立西脇病院 (泌尿器科)	真弓 研介	
25	岡山大学医学部 (泌尿器科)	大倉 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	福岡大学医学部 (泌尿器科)	坂本 公孝・大島 一寛・吉田 隆 小松 潔・田中 史彦・石田 浩三	
33	宮崎医科大学医学部 (泌尿器科)	石澤 靖之・斉藤 康・棚田 敏文 永口 和之	
34	三信会原病院 (泌尿器科)	原 三信・宮崎 良春	
35	国立福岡中央病院 (泌尿器科)	平田 耕造	
36	九州厚生年金病院 (泌尿器科)	尾本 徹男・養田 優	
37	広島赤十字病院 (泌尿器科)	平田 弘・内藤 誠二・北田真一郎	
38	国立別府病院 (泌尿器科)	平野 遙・水之江義充	

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 Nijima, Osamu Tsukada
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital	Junji Yuge
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital	Michio Asano, Masaya Osu
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital	Isao Saito
Department of Urology, Kanto Rosai Hospital	Toshiyuki Matsumura
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital	Yoji Nishimura, Akira Kimura
Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital	Hiroshi Nito
Department of Urology, School of Medicine, Gifu University	Tsuneo 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, Noto-Sougo Hospital	Toshiaki Sugata
Department of Urology, Fukui Saiseikai Hospital	Masayoshi Shimamura
Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital	Chiaki Nango, Akira Okasho
Department of Urology, Maizuru Kyosai Hospital	Tetsushi Kosaka, Yoshinaka Shoda
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University	Osamu Yoshida, Tadao Kiriyaama,
	Mieko Miyakawa, Tamio Yamauchi
	Shungo Sanada, Yoichi Tanaka
	Yoichi Takahashi, Shuichi Hida
	Tadashi Matsuda, Yasuki Horii
Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital	Shuzo Machida
Department of Urology, Kurashiki Central Hospital	Joji Ishigami, Sadao Kamidono
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine	Yasuji Kuroda, Koji Hikosaka
	Osamu Tomioka, Keiichi Umez
	Masayuki Sugimoto
Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital	Kiyoteru Kuroda
Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	
Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital	Hideo Ohshima
Department of Urology, Kansai Rosai Hospital	Santaro Ohno, Masuyoshi Harada
	Kyubei Hirooka, Noboru Shimatani
Department of Urology, Nishiwaki Municipal Hospital	Jun Itani
Department of Urology, Okayama University, School of Medicine	Kensuke Mayumi
	Hiroyuki Ohmori, Manabu Hirano
Department of Urology, Okayama Sougo Saiseikai Hospital	Tsuyoshi Shiragami
Department of Urology, Okayama City Hospital	Katsuichi Nanba
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital	Atushi 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, Faculty of Medicine, Fukuoka University	Kimitaka Sakamoto, Kazuhiro Oshima
	Takashi Yoshida, Kiyoshi Komatsu
	Haruhiko Tanaka, Kozo Ishida
Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College	Nobuyuki Ishizawa, Yasushi Saito
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital	Toshifumi Tanada, Kazuyuki Nagaguchi
Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital	Sanshin Hara, Yoshiharu Miyazaki
	Kozo Hirata

Institutes	Doctors
Department of Urology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital	Tetsuo Omoto, Masaru Minoda
Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital	Hiroshi Hirata, Seiji Naito, Shinichiro Kitada
Department of Urology, National Beppu Hospital	Haruka Hirano, Yoshimitsu Mizunoe

Isolation and determination of bacteria in urine sample and determination of MIC to the isolates :
Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University, Kazue 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	Evening	Night
AM-715	● ● ○ ○	● ● ○ ○	● ● ○ ○	● ● ○ ○
PPA	○ ○ ● ●	○ ○ ● ●	○ ○ ● ●	○ ○ ● ●

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

の形状が相違するため、両剤共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、二重盲検性を確保するダブルダミー方式を採用した。AM-715 錠およびプラセボ錠は杏林製薬(株)が、対照薬の PPA 錠およびプラセボ錠は大日本製薬(株)がそれぞれ製造したものを用了。

4. 薬剤の割り付け

両薬剤の実薬とプラセボ間の官能的同一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、弁別不可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、崩壊試験などの製剤学的試験結果から両剤がそれぞれ規格適合品であることを確認した。試験薬剤は 354 症例分作製され、コントローラーが矩形分布乱数表に従って、6 症例分を 1 組とし、1 組の被験薬と対照薬が同数になるように無作為に割り付けを行ない、一連番号を付した。コントローラーは試験の終了までオリジナルキーコードをエマージェンシーキーコードと共に厳重に保管し、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開封まで開封されなかった。

5. 投薬方法

1 日投薬量は AM-715 800 mg, PPA 2,000 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錠との組合せで、1 日 4 回、毎食後と就寝前に服用させた。PPA の投薬量は PPA と他剤との複雑性尿路感染症に対する比較試験の成績^{5,6)}から 1 日量 2,000 mg と決定した。AM-715 の投薬量は尿路感染症の起炎菌としての各種臨床分離株に対する MIC 分布で AM-715 が PPA より 4～5 管優れていること^{1,2)}、第二相臨床試験で複雑性尿路感染症 381 例に対して 600～800 mg/日を使用し、69.6% の有効率が得られていること、1 日量 600 mg と 800 mg では膀胱炎に対してはほぼ同等な成績であったが、600 mg では腎盂腎炎に対しては若干治療成績が劣る傾向にあったこと²⁾、また副作用発現率が 1 日 800 mg でも 195 例中 5 例 2.6% と低頻度であったことから、本試験では 1 日量を 800 mg とした。

投薬期間は 5 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。

尿路感染症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。患者への投薬は各施設の受け付け順に薬剤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

本試験の実施にあたっては、安全性および試験の精度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患者は、予め試験に組み入れないことを申し合せた。

i) 妊婦および授乳中の婦人

ii) 薬物アレルギー、特に PPA および他のキノリンカルボン酸系薬剤に既往のある患者

iii) 重篤な腎および肝機能障害のある患者

iv) 治験開始の直前まで AM-715 または PPA のいずれかが使用されていた症例

また、対象となった症例であっても以下の項目に該当する症例は除外または脱落症例として扱い、その決定は開議前の判定小委員会が行なった。

- i) 対象疾患および患者条件に違反した症例
- ii) 所定の検査が所定の時期に行なわれなかった症例
- iii) 規定どおりに服薬されなかった症例
- iv) 副作用のため服薬が治験中に中止された症例
- v) エマージェンシーキーが開封された症例
- vi) 薬効判定に影響があると思われる薬剤が併用された症例
- vii) 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は、主治医が本試験のプロトコルにもとづき所定の検査を投薬開始日と投薬終了後（第5日目または第6日目）に行なった。検査項目は自覚症状、尿沈渣、尿中細菌検査および臨床検査（一般血液、血液生化学的検査、腎および肝機能検査）である。

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。

評価の指標となる膿尿については、UTI 薬効評価基準に従ってその程度を次のようにケースカードに記録した。

卅：白血球が視野の 1/2 以上の面積を占める

卅：30 $\times$ /hpf $\sim$ 視野の 1/2 未満

＋：10 $\sim$ 29 $\times$ /hpf

±：5 $\sim$ 9 $\times$ /hpf

－：4 $\times$ 以下/hpf

尿中細菌数は各施設で定量培養またはウリカルト（第一化学薬品）を用いて測定した。菌種の同定と薬剤の

MIC の測定は岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設（上野一恵が担当）に検体を送付し、集中的に行なった。

MIC は日本化学療法学会標準法⁷⁾に従って接種菌量 10^6 および 10^8 cells/ml で測定した。

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を開催し、症例の採否（除外、脱落症例）の決定および UTI 薬効評価基準（第2版）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。

有用性の評価は臨床効果と副作用、臨床検査値の変動などを勘案して主治医がケースカードに示された“どちらともいえない”を中点とする“非常に満足”と“非常に不満足”を結ぶ直線上に「×」印をプロットし、この「×」印の位置を判定小委員会が評点化する方法によった。即ち“満足”（75 点以上）“どちらともいえない”（74 $\sim$ 25 点）“不満足”（24 点以下）の3段階で評価した。

8. 開錠

治験終了後、ケースカードが回収され、記載事項の確認および症例の採否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。

Table 1 Pharmaceutical study 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%	24 min.	N.D.
PPA 250mg	96.2%	103.6%	10 min.	N.D.

Table 2 Patients studied

	AM-715	PPA	Total	Statistical analysis
Total number of cases	169	170	339	
No. of cases excluded	28	28	56	
No. of cases dropped out	13	5	18	$Z_0=0.9004$ $P_0=0.367$ N.S.
No. of cases evaluated for clinical efficacy	128	137	265	
No. of cases excluded from evaluation on side effects	4	1	5	
No. of cases evaluated for side effects	165	169	334	

Table 3 Reason for exclusion

Reason	AM-715	PPA
1. Bacteriuria negative or less than 10^4 cells/ml	22	20
2. Pyuria less than 5 cells/hpf	1	2
3. Out of subjective patients	1	2
4. Organism was not identified	0	1
5. PPA was being administrated by the start of the examination	3	3
6. Concomitant administration of antibacterial agent with the test drug	1	0
Total	28	28

Table 4 Reason for drop out

Reason	AM-715	PPA
1. Not a second coming	4	0
2. Not consultation on the appointed day	3	1
3. Drug was not administrated according to the schedule	4	2
4. Discontinuation due to side effect	1	2
5. Discontinuation due to concomitant symptom	1	0
Total	13	5

Table 5-1 Background characteristics

	Characteristics	AM 715	PPA	Statistical analysis
Sex	Male	85	101	$\chi^2_0 = 1.3612$ $P_0 = 0.243$ N.S.
	Female	43	36	
Age	~29	4	5	$Z_0 = 1.0859$ $P_0 = 0.277$ N.S.
	30~39	6	7	
	40~49	14	11	
	50~59	22	12	
	60~69	36	44	
	70~79	33	48	
	80~	13	10	
In-out patients	In patients	40	41	$\chi^2_0 = 0.0100$ $P_0 = 0.920$ N.S.
	Out patients	88	96	
Catheter	Indwelling	21	22	$\chi^2_0 = 0.0080$ $P_0 = 0.928$ N.S.
	Not indwelling	107	115	
Site of infection	Kidney	34	34	$\chi^2_0 = 0.1739$ $P_0 = 0.917$ N.S.
	Bladder	78	84	
	Prostate	16	19	
Underlying disease	Neurogenic bladder	32	30	$\chi^2_0 = 8.8790$ $P_0 = 0.113$ N.S.
	BPH	28	43	
	Tumor or cancer	19	18	
	Urethral stricture	15	6	
	Calculus	19	28	
	Others	15	12	
Type of infection	Monomicrobial infection	68	97	$\chi^2_0 = 0.1299$ $P_0 = 0.718$ N.S.
	Polymicrobial infection	40	40	
UTI group	1st group(catheter indwelt)	12	12	$\chi^2_0 = 1.1616$ $P_0 = 0.948$ N.S.
	2nd group(post prostatectomy)	10	8	
	3rd group(upper UTI)	20	20	
	4th group(lower UTI)	46	57	
	5th group(catheter indwelt)	9	10	
	6th group(catheter not indwelt)	31	30	

Table 5-2 Background characteristics

Symptoms	Grade	AM 715	PPA	Statistical analysis
Fever	+++	2	1	Z_0 0.8688 P_0 0.384 N.S.
	++	3	3	
	+	5	3	
	-	96	105	
Pollakisuria	+++	5	3	Z_0 0.7354 P_0 0.462 N.S.
	++	13	18	
	+	24	29	
	-	54	50	
Pain on micturition	+++	1	1	Z_0 0.3068 P_0 0.759 N.S.
	++	9	12	
	+	21	20	
	-	67	67	
Pyuria	+++	39	41	Z_0 0.1522 P_0 0.879 N.S.
	++	55	57	
	+	23	30	
	±	11	9	
Chemotherapy just before the present therapy	+	43	49	χ^2_0 0.0586 P_0 0.808 N.S.
	-	85	88	
BUN	>20 mg dl	12	13	Z_0 1.0287 P_0 0.303 N.S.
	≤20 mg dl	60	54	
	Unknown	56	70	
S-Creatinine	>1.5 mg dl	4	6	Z_0 1.0225 P_0 0.306 N.S.
	≤1.5 mg dl	68	61	
	Unknown	56	70	

Table 6 Pattern of organisms

Pattern	AM-715	PPA	Statistical analysis
GPC	12	9	Z_0 0.0515 P_0 0.958 N.S.
GNR	76	88	
GPC+GPC	0	4	
GPC+GNR	16	9	
GNR+GNR	15	17	
GPC+GPC+GPC	0	1	
Others	9	9	
Total	128	137	

9. データの解析

データは予めコントローラーの指定するプログラムに入力し、症例の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 の直接確立検定法を用いた。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%を傾向差とした。

II. 成績

1. 含量試験

本試験に供された AM-715 錠および PPA 錠とそれ
ぞれのプラセボ錠について、本試験の開始時と終了時
に行なわれた含量試験の結果を Table 1 に示した。両
群共、実薬には主薬が表示どおりに含有されており、日
本薬局方製剤総則の試験法に適合し、またプラセボ錠
には主薬が含まれてい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 339 例で、その内訳
は AM-715 群 169 例、PPA 群 170 例であった。この
うち除外症例は AM-715 群 28 例 (16.6%)、PPA 群 28
例 (16.5%) であり、また脱落症例は AM-715 群 13
例 (7.7%)、PPA 群 5 例 (2.9%) であった。除外および
脱落症例を除いた 265 例、すなわち AM-715 群 128 例、
PPA 群 137 例を有効性評価の対象とした。

安全性評価の対象は初診以降来院がなく調査不能であ
った症例 5 例 (AM-715 群 4 例、PPA 群 1 例) を除く
334 例、即ち AM-715 群 165 例、PPA 群 169 例であ
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 にそれぞれ理由を示した。

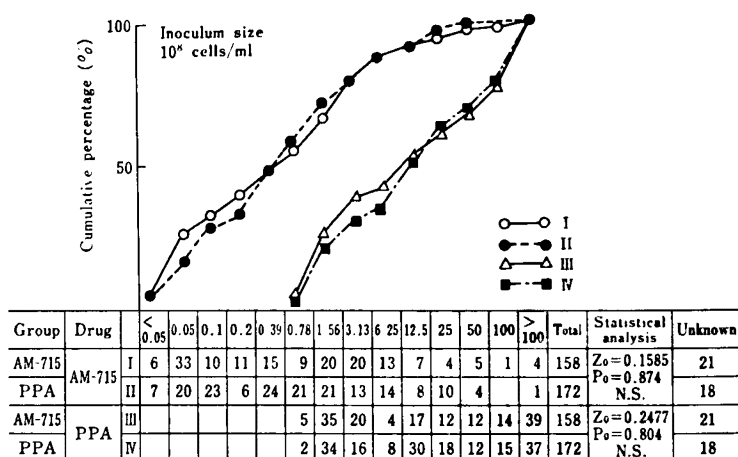
3. 対象の背景因子

有効性評価の対象 265 例の背景因子について両薬剤群

Table 7 Organism isolated from urine before treatment

Organism		Drug		Statistical analysis	
		AM 715	PPA		
GNR	<i>E. coli</i>	38	36	$P_0 = 0.676$	N.S.
	<i>Klebsiella</i>	10	14	$P_0 = 0.629$	N.S.
	<i>P. aeruginosa</i>	22	35	$P_0 = 0.137$	N.S.
	<i>Pseudomonas</i> spp.	4	5	$P_0 = 1.0000$	N.S.
	<i>S. marcescens</i>	18	15	$P_0 = 0.586$	N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	4	4	$P_0 = 1.0000$	N.S.
	<i>P. mirabilis</i>	6	6	$P_0 = 1.0000$	N.S.
	<i>Proteus</i> sp.	8	5	$P_0 = 0.404$	N.S.
	<i>Acinetobacter</i>	8	5	$P_0 = 0.404$	N.S.
	<i>Citrobacter</i>	9	8	$P_0 = 0.899$	N.S.
	<i>Enterobacter</i>	13	12	$P_0 = 0.877$	N.S.
	Other GNR	3	7	$P_0 = 0.339$	N.S.
	Sub total	143	152	$P_0 = 0.917$	N.S.
GPC	<i>S. aureus</i>	4	2	$P_0 = 0.436$	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	2	10	$P_0 = 0.036^*$	PPA > AM
	<i>S. faecalis</i>	23	18	$P_0 = 0.766$	N.S.
	<i>Streptococcus</i> spp.	6	3	$P_0 = 0.372$	N.S.
	Other GPC	1	4	$P_0 = 0.372$	N.S.
Sub total		36	37	$P_0 = 0.981$	N.S.
<i>Candida</i>			1		
Total		179	190		

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates from urine



間の均質性を検討した。Table 5-1, 5-2 に示したように対象の性、年齢、入院・外来の別、カテーテル留置の有無、感染部位、基礎疾患、単独・混合感染の別、疾患病態群別、各自覚症状、投薬前膿尿、BUN や S-Creatinine の程度の分布などのすべてにおいて両群間に有意

な偏りは認められなかった。

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。グラム陽性菌単独感染 (GPC) は AM-715 群 12 例、PPA 群 9 例、グラム陰性桿菌単独感染 (GNR) は AM-715 群 76 例、PPA 群 88 例、2 種以上の混合感

Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates from urine

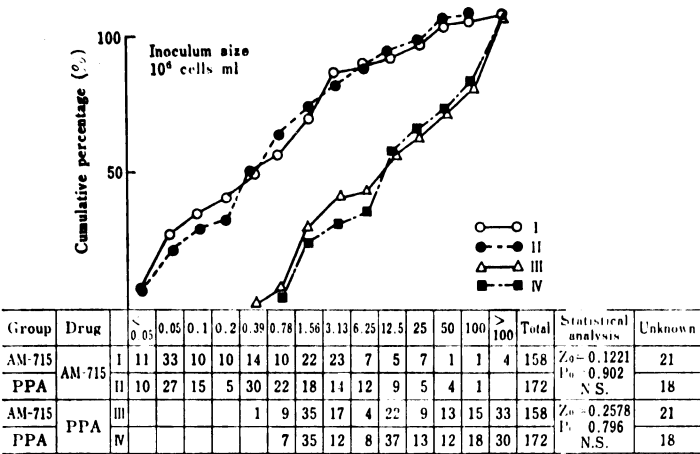


Table 8 Overall clinical efficacy

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria	
Bacteriuria	Drug					
Eliminated	AM-715	39	15	27	81 (63.3%)	
	PPA	29	12	25	66 (48.2%)	
Decreased	AM-715			1	1 (0.8%)	
	PPA		1	2	3 (2.2%)	
Replaced	AM-715	7	2	11	20 (15.6%)	
	PPA	8	3	21	32 (23.3%)	
Unchanged	AM-715	3	4	19	26 (20.3%)	
	PPA	2	7	27	36 (26.3%)	
Efficacy on pyuria	AM-715	49 (38.3%)	21 (16.4%)	58 (45.3%)	128	
	PPA	39 (28.5%)	23 (16.8%)	75 (54.7%)	137	
 Excellent	AM-715	39 (30.5%)	Overall effectiveness rate AM-715 91/128 (71.1%) PPA 80/137 (58.4%)		Statistical analysis	
	PPA	29 (21.2%)			Excell.	Excell. + Mode.
 Moderate	AM-715	52 (40.6%)			$\chi^2_0 = 2.5331$ $P_0 = 0.111$ N.S.	$\chi^2_0 = 4.1243^*$ $P_0 = 0.042$ AM>PPA
	PPA	51 (37.2%)				
 poor	AM-715	37 (28.9%)				
	PPA	57 (41.6%)				

染例は AM-715 群, PPA 群共に 40 例で両群間の分布に偏りは認められなかった。また各菌種別にみても GNR は AM-715 群 143 株, PPA 群 152 株, GPC は AM-715 群 36 株, PPA 群 37 株, 他に PPA 群に *Candida* が 1 株であり, 両群間に偏りは認められなかった。ただ GPC の中で *S.epidermidis* は AM-715 群に 2 株, PPA 群に 10 株と PPA 群に有意に多かった以外は

両群間の菌種の分布に偏りは認められなかった。
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 (10⁶ cells/ml 接種), Fig. 4 (10⁶ cells/ml 接種) に示した。
10⁶ cells/ml 接種菌量では, MIC 測定が行なわれた AM-715 群 158 株, PPA 群 172 株に対する AM-715 の MIC は 12.5 μg/ml 以下に AM-715 群が 91.1%,

Table 9 Overall clinical efficacy by the committee

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
AM-715	128	39 (30.5)	52 (40.6)	37 (28.9)	"Ex" $\chi^2=2.5331$ $P=0.111$ N.S.
		91 (71.1)			"Ex + Mod" $\chi^2=4.1243^*$
PPA	137	29 (21.2)	51 (37.2)	57 (41.6)	$P=0.042$ AM>PPA
		80 (58.4)			$Z=2.3145^*$ $P=0.020$ AM>PPA

Table 10 Overall clinical efficacy classified by the site of infection

Site of infection	Drug	No. of cases	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor (%)	Statistical analysis
Kidney	AM-715	34	10 (29.4)	14 (41.2)	10 (29.4)	"Ex" $P=0.2717$ N.S. "Ex + Mod" $\chi^2=5.9285^*$ $P=0.014$ AM>PPA
	PPA	34	6 (17.6)	7 (20.6)	21 (61.8)	$Z=2.3766^*$ $P=0.017$ AM>PPA
Bladder	AM-715	78	27 (34.6)	28 (35.9)	23 (29.5)	"Ex" $\chi^2=0.9906$ $P=0.319$ N.S. "Ex + Mod" $\chi^2=0.0381$ $P=0.845$ N.S.
	PPA	84	22 (26.2)	35 (41.7)	27 (32.1)	$Z=0.8965$ $P=0.369$ N.S.
Prostate	AM-715	16	2 (12.5)	10 (62.5)	4 (25.0)	"Ex" $P=0.582$ N.S. "Ex + Mod" $P=0.292$ N.S.
	PPA	19	1 (5.3)	9 (47.4)	9 (47.4)	$Z=1.4167$ $P=0.156$ N.S.

PPA 群が 91.3% 分布した。

また、PPA の MIC も AM-715 群 158 株、PPA 群 172 株に対する PPA の実測された MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に AM-715 群が 51.3%、PPA 群が 52.3% 分布し、起炎菌の感受性分布においては両群間に偏りは認められなかった。10⁸ cells/ml でも同様なパターンを示した。

以上、AM-715 群と PPA 群の患者背景には特定すべき不均質な分布は認められなかったことから両群間の薬効の比較検討を行なった。

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, 9 に示した。AM-715 群は著効 39 例 (30.5%)、有効 52 例 (40.6%)、無効 37 例

(28.9%) で、著効と有効を合せた有効率 (以下有効率とする) は 71.1% であった。PPA 群は著効 29 例 (21.2%)、有効 51 例 (37.2%)、無効 57 例 (41.6%) で、有効率は 58.4% であった。総合臨床効果は AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P<0.03$)。また有効率でも AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P<0.05$) が、著効率では両群間に有意な差は認められなかった。

総合臨床効果を患者背景因子で層別して検討した。まず感染部位別では腎盂腎炎において AM-715 群は 34 例中、著効 10 例 (29.4%)、有効 14 例 (41.2%)、無効 10 例 (29.4%) で有効率 70.6%、PPA 群は 34 例中、著効 6 例 (17.6%)、有効 7 例 (20.6%)、無効 21 例 (61.8%) で有効率 38.2% であった。両群間では AM-715

Table 11 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		Drug	No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis		
Monomicrobial infection	Group 1 (Catheter indwelled)	AM-715	12 (9.4)	3 (25.0)	4 (33.3)	5 (41.7)	"Ex" $P_s=0.108$		N.S.
		PPA	12 (8.8)	0	8 (66.7)	4 (33.3)	"Ex + Mod" $P_s=0.700$		N.S.
	Group 2 (Post prostatectomy)	AM-715	10 (7.8)	2 (20.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	$Z_s=-0.3821$	$P_s=0.702$	N.S.
		PPA	8 (5.8)	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	"Ex" $P_s=1.000$		N.S.
	Group 3 (Upper UTI)	AM-715	20 (15.6)	7 (35.0)	7 (35.0)	6 (30.0)	"Ex + Mod" $P_s=1.000$		N.S.
		PPA	20 (14.6)	6 (30.0)	4 (20.0)	10 (50.0)	$Z_s=-0.8185$	$P_s=0.413$	N.S.
	Group 4 (Lower UTI)	AM-715	46 (35.9)	17 (37.0)	21 (45.6)	8 (17.4)	"Ex" $P_s=0.750$		N.S.
		PPA	57 (41.6)	16 (28.1)	25 (43.8)	16 (28.1)	"Ex + Mod" $P_s=0.219$		N.S.
	Sub total	AM-715	88 (68.8)	29 (33.0)	37 (42.0)	22 (25.0)	$Z_s=1.9508$	$P_s=0.0454$	N.S.
		PPA	97 (70.8)	23 (23.7)	40 (41.2)	34 (35.1)	$\chi^2=1.5602$	$P_s=0.217$	N.S.
Polymicrobial infection	Group 5 (Catheter indwelled)	AM-715	9 (7.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	"Ex + Mod" $\chi^2=1.7580$	$P_s=0.184$	N.S.
		PPA	10 (7.3)	0	1 (10.0)	9 (90.0)	$Z_s=1.7120^*$	$P_s=0.086$	AM > PPA
	Group 6 (Catheter not indwelled)	AM-715	31 (24.2)	8 (25.8)	13 (41.9)	10 (32.3)	"Ex" $P_s=0.210$		N.S.
		PPA	30 (21.9)	6 (20.0)	10 (33.3)	14 (46.7)	"Ex + Mod" $P_s=0.140$		N.S.
	Sub total	AM-715	40 (31.2)	10 (25.0)	15 (37.5)	15 (37.5)	$Z_s=1.7443^*$	$P_s=0.081$	AM > PPA
		PPA	40 (29.2)	6 (15.0)	11 (27.5)	23 (57.5)	"Ex" $P_s=0.762$		N.S.
Total		AM-715	128 (100.0)	39 (30.5)	52 (40.6)	37 (28.9)	"Ex + Mod" $P_s=0.300$		N.S.
		PPA	137 (100.0)	29 (21.2)	51 (37.2)	57 (41.6)	$Z_s=1.0495$	$P_s=0.293$	N.S.
		AM-715	128 (100.0)	39 (30.5)	52 (40.6)	37 (28.9)	"Ex" $P_s=0.281$		N.S.
		PPA	137 (100.0)	29 (21.2)	51 (37.2)	57 (41.6)	"Ex + Mod" $P_s=0.079^*$		AM > PPA

群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P < 0.02$)。有効率でも AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P < 0.02$) が、著効率では両群間に有意な差は認められなかった。膀胱炎、前立腺術後感染症では両群間に有意な差は認められなかった (Table 10)。

単独感染と混合感染の別でも、AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優る傾向が認められた (Table 11)。疾患病態群別では第 5 群 (混合感染・カテーテル留置例) において AM-715 群が PPA 群に優る傾向が認められたが、他の群では両群間に有意差は認められなかった (Table 11)。

カテーテル留置の有無別では、留置例 (第 1 群と 5 群) において両群間に有意差は認められなかったが、著効率では、AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優る成績であった ($P < 0.03$)。またカテーテル非留置例 (第 2, 3, 4, 6 群) では AM-715 群が PPA 群に優る傾向が認

められ、有効率でも同様であった (Table 12)。

治療前膿尿の程度別では膿尿の程度(卅)の症例で、AM-715 群が PPA 群に比べ、総合臨床効果が優る傾向を示した。膿尿の程度(十)の症例では AM-715 群は PPA 群に比べ有意に優り ($P < 0.02$)、著効率、有効率でも同様であった ($P < 0.05$)。しかしながら膿尿の程度(+)および(±)の症例では両群間に有意差は認められなかった (Table 13)。

他の抗菌剤による本試験実施前治療の有無別では、penicillin 治療のあった症例において、AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P < 0.04$)。その他の薬剤による前治療例では両群間に有意差は認められなかったが、前治療のあった全例では著効率で AM-715 群が優っていた。抗菌剤による前治療のなかった症例でもその有効率は AM-715 群 75.0%、PPA 群 63.2% と AM-715 群が高かった。しかし両群間に有意差は認められ

Table 12 Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	Drug	No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
Indwelling	AM-715	21 (16.4)	5 (23.8)	6 (28.6)	10 (47.6)	"Ex." $P_e=0.021^*$ AM>PPA "Ex + Mod" $P_e=0.546$ N.S.
	PPA	22 (16.1)	0	9 (40.9)	13 (59.1)	$Z_e=1.3282$ $P_e=0.184$ N.S.
Not Indwelling	AM-715	107 (83.6)	34 (31.8)	46 (43.0)	27 (25.2)	"Ex." $\chi^2=0.8724$ $P_e=0.350$ N.S. "Ex + Mod" $\chi^2=3.7460^*$ $P_e=0.052$
	PPA	115 (83.9)	29 (25.2)	42 (36.5)	44 (38.3)	AM>PPA $Z_e=1.8891^*$ $P_e=0.058$ AM>PPA

Table 13 Influence of grade of pyuria before treatment on overall clinical efficacy

Grade of pyuria	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
#	AM-715	39	8 (20.5)	19 (48.7)	12 (30.8)	"Ex." $P_e=0.111$ N.S. "Ex. + Mod." $\chi^2=0.9639$ $P_e=0.326$ N.S.
	PPA	41	3 (7.3)	20 (48.8)	18 (43.9)	$Z_e=1.6545^*$ $P_e=0.098$ AM>PPA
#	AM-715	55	21 (38.2)	19 (34.5)	15 (27.3)	"Ex." $\chi^2=0.4009^*$ $P_e=0.045$ AM>PPA "Ex. + Mod." $\chi^2=4.0036^*$ $P_e=0.045$ AM>PPA
	PPA	57	11 (19.3)	19 (33.3)	27 (47.4)	$Z_e=2.5366^*$ $P_e=0.011$ AM>PPA
+	AM-715	23	8 (34.8)	7 (30.4)	8 (34.8)	"Ex." $\chi^2=0.1207$ $P_e=0.728$ N.S. "Ex. + Mod." $\chi^2=0.0052$ $P_e=0.941$ N.S.
	PPA	30	13 (43.3)	8 (26.7)	9 (30.0)	$Z_e=0.5731$ $P_e=0.566$ N.S.
$\pm$	AM-715	11	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	"Ex." $P_e=1.000$ N.S. "Ex. + Mod." $P_e=0.616$ N.S.
	PPA	9	2 (22.2)	4 (44.4)	3 (33.3)	$Z_e=0.3793$ $P_e=0.704$ N.S.

Table 14 Influence of preceding treatment on overall clinical efficacy

Chemotherapy before treatment	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
Cephalosporin	AM-715	13	3 (23.1)	4 (30.8)	6 (46.2)	"Ex." $P_0=0.521$ N.S. "Ex + Mod." $P_0=0.642$ N.S.
	PPA	7	0	5 (71.4)	2 (28.6)	$Z_0=0.0431$ $P_0=0.965$ N.S.
Penicillin	AM-715	5	2 (40.0)	3 (60.0)	0	"Ex." $P_0=0.052^*$ AM>PPA "Ex + Mod." $P_0=0.037^*$ AM>PPA
	PPA	15	0	6 (40.0)	9 (60.0)	$Z_0=2.7492^*$ $P_0=0.006$ AM>PPA
Others	AM-715	18	1 (22.2)	6 (33.3)	8 (44.4)	"Ex." $P_0=0.3945$ N.S. "Ex + Mod." $P_0=0.537$ N.S.
	PPA	20	2 (10.0)	7 (35.0)	11 (55.0)	$Z_0=0.8656$ $P_0=0.386$ N.S.
Sub total	AM-715	36	9 (25.0)	13 (36.1)	14 (38.9)	"Ex." $P_0=0.019^*$ AM>PPA "Ex + Mod." $\chi^2_0=0.9289$ $P_0=0.335$ N.S.
	PPA	42	2 (4.8)	18 (42.9)	22 (52.4)	$Z_0=1.8633$ $P_0=0.062$ AM>PPA
(一)	AM-715	92	30 (32.6)	39 (42.4)	23 (25.0)	"Ex." $\chi^2_0=0.2144$ $P_0=0.643$ N.S. "Ex + Mod." $\chi^2_0=2.5349$
	PPA	95	27 (28.4)	33 (34.7)	35 (36.8)	$P_0=0.111$ N.S. $Z_0=1.3963$ $P_0=0.162$ N.S.

Table 15 Evaluation of efficacy on pyuria

Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis
AM-715	128	49 (38.3)	21 (16.4)	58 (45.3)	"Cl." $\chi^2_0=2.4481$ $P_0=0.117$ N.S.
		70 (54.7)			"Cl.+De." $\chi^2_0=1.9926$ $P_0=0.15806$ N.S.
PPA	137	39 (28.5)	23 (16.8)	75 (54.7)	$Z_0=1.7237^*$
		62 (45.3)			$P_0=0.084$ AM>PPA

なかった (Table 14)。

5. 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果を Table 8, 15 に示した。AM-715 群は正常化 49 例 (38.3%), 改善 21 例 (16.4%), 不変 58 例 (45.3%) で正常化と改善を合せた改善率は 54.7% であった。PPA 群は正常化 39 例 (28.5%), 改善 23 例 (16.8%), 不変 75 例 (54.7%) で改善率は 45.3% であった。

両群間では AM-715 群が PPA 群に比べ優る傾向が認められた。感染部位別 (Table 16), カテーテル留置の有無別 (Table 17) および治療前の膿尿の程度別 (Table 18) に層別した膿尿に対する効果をそれぞれの表に示した。

感染部位別では両群間に有意差は認められなかった。カテーテル留置の有無別では、カテーテル留置例において AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P<$

Table 16 Influence of site of infection on pyuria

Site of infection	Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis
Kidney	AM-715	34	13 (38.2)	4 (11.2)	17 (50.0)	"CI" $P_0=0.121$ N.S. "CI+Dec" $\chi^2=0.9620$ $P_0=0.326$ N.S.
	PPA	34	7 (20.6)	5 (14.7)	22 (64.7)	$Z_0=1.4340$ $P_0=0.151$ N.S.
Bladder	AM-715	78	34 (43.6)	11 (14.1)	33 (42.3)	"CI" $\chi^2=0.7460$ $P_0=0.387$ N.S. "CI+Dec" $\chi^2=0.2713$ $P_0=0.602$ N.S.
	PPA	84	30 (35.7)	14 (16.7)	40 (47.8)	$Z_0=0.9017$ $P_0=0.367$ N.S.
Prostate	AM-715	16	2 (12.5)	6 (37.5)	8 (50.0)	"CI" $P_0=1.000$ N.S. "CI+Dec" $P_0=0.316$ N.S.
	PPA	19	2 (10.5)	4 (21.1)	13 (68.4)	$Z_0=0.9877$ $P_0=0.392$ N.S.

Table 17 Influence of indwelling catheter on pyuria

Catheter	Drug	No. of cases (%)	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis
Indwelling	AM-715	21 (16.4)	8 (38.1)	1 (4.8)	12 (57.1)	"CI" $P_0=0.009^{**}$ AM>PPA
	PPA	22 (16.1)	1 (4.5)	3 (13.6)	18 (81.8)	"CI+De" $P_0=0.103$ N.S. $Z_0=2.0630^*$ $P_0=0.039$ AM>PPA
Not indwelling	AM-715	107 (83.6)	41 (38.3)	20 (18.7)	46 (43.0)	"CI" $\chi^2=0.4622$ $P_0=0.496$ N.S.
	PPA	115 (83.9)	38 (33.0)	20 (17.4)	57 (49.6)	"CI+De" $\chi^2=0.7171$ $P_0=0.397$ N.S. $Z_0=0.9859$ $P_0=0.324$ N.S.

0.04)。正常化率でも AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P<0.01$)。カテーテル非留置例では両群間に有意な差は認められなかった。

膿尿の程度別では治療前膿尿(卅)の症例で AM-715

群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P<0.05$)。膿尿(卅)の症例では AM-715 群が PPA 群に比べ優る傾向を示したが、膿尿(+)および(±)の症例では両群間の膿尿に対する効果に有意な差は認められなかった。

Table 18 Influence of grade of pyuria before treatment on pyuria

Grade of pyuria	Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis
≡	AM-715	39	11 (28.2)	16 (41.0)	12 (30.8)	"Cl" $\chi^2=1.4635$ $P_0=0.226$ N.S. "Cl+Dec" $\chi^2=2.6570$ $P_0=0.103$ N.S. $Z_0=1.9893^*$ $P_0=0.046$ AM>PPA
	PPA	41	6 (14.6)	14 (34.1)	21 (51.2)	"Cl" $\chi^2=3.6710$ $P_0=0.055$ AM>PPA "Cl+Dec" $\chi^2=1.2725$ $P_0=0.259$ N.S. $Z_0=1.7421$ $P_0=0.082$ AM>PPA
+	AM-715	55	25 (45.5)	5 (9.1)	25 (45.5)	"Cl" $\chi^2=0.0145$ $P_0=0.904$ N.S. $Z_0=0.0155$ $P_0=0.876$ N.S.
	PPA	57	15 (26.3)	9 (15.8)	33 (57.9)	"Cl" + Des $\chi^2=5.5170^*$ $P_0=0.018$ AM>PPA "Cl+De" $\chi^2=4.5216^*$ $P_0=0.033$ AM>PPA $Z_0=2.1988^*$ $P_0=0.027$ AM>PPA
±	AM-715	23	11 (47.8)	0	12 (52.2)	
	PPA	30	15 (50.0)	0	15 (50.0)	
±	AM-715	11	3 (27.3)	0	8 (72.7)	
	PPA	9	3 (33.3)	0	6 (66.7)	

Table 19 Evaluation of efficacy on bacteriuria

Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis
AM-715	128	81 (63.3)	1 (0.8)	20 (15.6)	26 (20.3)	"El" $\chi^2=5.5170^*$ $P_0=0.018$ AM>PPA
		82 (64.1)				"El + De" $\chi^2=4.5216^*$ $P_0=0.033$ AM>PPA
						$Z_0=2.1988^*$ $P_0=0.027$ AM>PPA
PPA	137	66 (48.2)	3 (2.2)	32 (23.3)	36 (26.3)	
		69 (50.4)				

6. 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果を Table 8, 19 に示した。AM-715 群は、陰性化 81 例 (63.3%)、減少 1 例 (0.8%)、菌交代 20 例 (15.6%)、不変 26 例 (20.3%) であった。PPA 群は、陰性化 66 例 (48.2%)、減少 3 例 (2.2%)、菌交代 32 例 (23.3%)、不変 36 例 (26.3%) 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 ($P<0.02$) および陰性化と減少を合せた減少率 ($P<0.04$) のいずれにお

いても AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた。感染部位別では腎盂腎炎において AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P<0.03$)。陰性化率 ($P<0.01$) および陰性化+減少率 ($P<0.01$) でも同様であった (Table 20)。単独感染と混合感染の別では単独感染において両群間に有意差が認められなかったが、混合感染では両群間の細菌尿に対する効果に有意差が認められた ($P<0.04$)。また陰性化率 ($P<0.02$) および陰性化+減少率 ($P<$

Table 20 Influence of site of infection on bacteriuria

Site of infection	Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis
Kidney	AM 715	34	23 (67.6)	0	3 (8.8)	8 (23.5)	"EI" $\chi^2=8.4779^{**}$ $P=0.003$ AM>PPA "EI+Dec" $\chi^2=7.1176^{**}$ $P=0.007$ AM>PPA $Z=2.2953^*$ $P=0.021$ AM>PPA
	PPA	34	10 (29.4)	1 (2.9)	14 (41.2)	9 (26.5)	
Bladder	AM 715	78	48 (61.5)	0	14 (17.9)	16 (20.5)	"EI" $\chi^2=0.1672$ $P=0.682$ N.S. "EI+Dec" $\chi^2=0.0103$ $P=0.919$ N.S.
	PPA	84	48 (57.1)	2 (2.4)	11 (13.1)	23 (27.4)	$Z=0.7124$ $P=0.476$ N.S.
Prostate	AM 715	16	10 (62.5)	1 (6.3)	3 (13.8)	2 (12.5)	"EI" $P=0.314$ N.S. "EI+Dec" $P=0.175$ N.S.
	PPA	19	8 (42.1)	0	7 (36.8)	4 (21.1)	$Z=1.2855$ $P=0.198$ N.S.

Table 21 Efficacy on bacteriuria classified by type of infection

Group		Drug	No. of cases (%)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis		
Monomicrobial infection	Group 1 (Catheter indweld)	AM-715	12(9.4)	4(33.3)	1(8.3)	5(41.7)	2(16.7)	"EI" $P=0.256$	N.S.	
		PPA	12(8.8)	7(58.3)	0	2(16.7)	3(25.0)	"EI+De" $P=0.452$	N.S.	
	Group 2 (Post prostatectomy)	AM-715	10(7.8)	7(70.0)	0	2(20.0)	1(10.0)	$Z=0.6185$ $P=0.536$	N.S.	
		PPA	8(5.8)	3(37.5)	0	3(37.5)	2(25.0)	"EI" $P=0.341$	N.S.	
	Group 3 (Upper UTI)	AM-715	20(15.6)	14(70.0)	0	0	6(30.0)	"EI+De" $P=0.341$	N.S.	
		PPA	20(14.6)	10(50.0)	0	6(30.0)	4(20.0)	$Z=1.3369$ $P=0.181$	N.S.	
	Group 4 (Lower UTI)	AM-715	46(35.9)	33(71.7)	0	5(10.9)	8(17.4)	"EI" $P=0.219$	N.S.	
		PPA	57(41.6)	35(61.4)	1(1.8)	6(10.5)	15(26.3)	"EI+De" $P=0.219$	N.S.	
	Sub total	AM-715	88(68.8)	58(65.9)	1(1.1)	12(13.6)	17(19.3)	$Z=0.6801$ $P=0.496$	N.S.	
		PPA	97(70.8)	55(56.7)	1(1.0)	17(17.5)	24(24.7)	"EI" $\chi^2=0.7952$ $P=0.372$	N.S.	
	Polymicrobial infection	Group 5 (Catheter indweld)	AM-715	9(7.0)	4(44.4)	0	2(22.2)	3(33.3)	"EI+De" $\chi^2=0.5040$ $P=0.477$	N.S.
			PPA	10(7.3)	0	1(10.0)	4(40.0)	5(50.0)	$Z=1.1298$ $P=0.258$	N.S.
Group 6 (Catheter not indweld)		AM-715	31(24.2)	19(61.3)	0	6(19.4)	6(19.4)	"EI" $\chi^2=1.2811$ $P=0.257$	N.S.	
		PPA	30(21.9)	11(36.7)	1(3.3)	11(36.7)	7(23.3)	"EI+De" $\chi^2=1.3286$ $P=0.249$	N.S.	
Sub total		AM-715	40(31.2)	23(57.5)	0	8(20.0)	9(22.5)	$Z=1.2588$ $P=0.208$	N.S.	
		PPA	40(29.2)	11(27.5)	2(5.0)	15(37.5)	12(30.0)	"EI" $P=0.032^*$	AM>PPA	
Total			AM-715	128(100.0)	81(63.3)	1(0.8)	20(15.6)	26(20.3)	"EI+De" $P=0.140$	N.S.
			PPA	137(100.0)	66(48.2)	2(2.2)	32(23.3)	36(26.3)	$Z=1.4306$ $P=0.152$	N.S.
			AM-715	128(100.0)	81(63.3)	1(0.8)	20(15.6)	26(20.3)	"EI" $\chi^2=2.7789^*$ $P=0.095$	AM>PPA
			PPA	137(100.0)	66(48.2)	2(2.2)	32(23.3)	36(26.3)	"EI+De" $\chi^2=1.9787$ $P=0.159$	N.S.

Table 22 Influence of indwelling catheter on bacteruria

Catheter	Drug	No. of cases (%)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis
Indwelling	AM-715	21 (16.4)	8 (38.1)	1 (4.8)	7 (33.3)	5 (23.8)	"El" $P_0 = 0.754$ N.S.
							"El + De" $P_0 = 0.759$ N.S.
	PPA	22 (16.1)	7 (31.8)	1 (4.5)	6 (27.3)	8 (36.4)	$Z_0 = 0.7288$ $P_0 = 0.4661$ N.S.
Not Indwelling	AM 715	107 (83.6)	73 (68.2)	0	13 (12.1)	21 (19.6)	"El" $\chi^2 = 5.8996^*$ $P_0 = 0.015$ AM > PPA
							"El + De" $\chi^2 = 4.7231^*$ $P_0 = 0.029$ AM > PPA
	PPA	115 (83.9)	59 (51.3)	2 (1.7)	26 (22.6)	28 (24.3)	$Z_0 = 2.1778^*$ $P_0 = 0.029$ AM > PPA

Table 23 Bacteriological response

Organism		AM-715			PPA			Statistical analysis
		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
GNR	<i>E. coli</i>	38	36(94.7)	2	36	28(77.8)	8	$P_0 = 0.043^*$ AM > PPA
	<i>Klebsiella</i> spp.	10	10(100.0)	0	14	12(85.7)	2	$P_0 = 0.492$ N.S.
	<i>P. aeruginosa</i>	22	14(63.6)	8	35	21(60.0)	14	$\chi^2_0 = 0.00002$ $P_0 = 0.996$ N.S.
	<i>Pseudomonas</i> spp.	4	3(75.0)	1	5	5(100.0)	0	$P_0 = 0.444$ N.S.
	<i>S. marcescens</i>	18	10(55.6)	8	15	9(60.0)	6	$\chi^2_0 = 0.0093$ $P_0 = 0.923$ N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	4	3(75.0)	1	4	4(100.0)	0	$P_0 = 0.500$ N.S.
	<i>P. mirabilis</i>	6	6(100.0)	0	6	6(100.0)	0	$P_0 = 1.000$ N.S.
	<i>Proteus</i> spp.	8	7(87.5)	1	5	4(80.0)	1	$P_0 = 1.000$ N.S.
	<i>Acinetobacter</i>	8	8(100.0)	0	5	4(80.0)	1	$P_0 = 0.384$ N.S.
	<i>Citrobacter</i>	9	8(88.9)	1	8	5(62.5)	3	$P_0 = 0.294$ N.S.
	<i>Enterobacter</i>	13	11(84.6)	2	12	10(83.3)	2	$P_0 = 1.000$ N.S.
	Other GNR	3	3(100.0)	0	7	7(100.0)	0	$P_0 = 1.000$ N.S.
	Sub total	143	119(83.2)	24	152	115(75.7)	37	$\chi^2_0 = 2.1265$ $P_0 = 0.144$ N.S.
GPC	<i>S. aureus</i>	4	4(100.0)	0	2	2(100.0)	0	$P_0 = 1.000$ N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	2	4(100.0)	0	10	9(90.0)	1	$P_0 = 1.000$ N.S.
	<i>S. faecalis</i>	23	20(87.0)	3	18	16(88.9)	2	$P_0 = 0.999$ N.S.
	<i>Streptococcus</i> spp.	6	6(100.0)	0	3	3(100.0)	0	$P_0 = 1.000$ N.S.
	Other GPC	1	1(100.0)	0	4	4(100.0)	0	$P_0 = 1.000$ N.S.
	Sub total	36	33(91.7)	3	37	34(91.9)	3	$P_0 = 1.000$ N.S.
<i>Candida</i>					1	0	1	—
Total		179	152(84.9)	27	190	149(78.4)	41	$\chi^2_0 = 2.1726$ $P_0 = 0.140$ N.S.

0.05) でも AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた (Table 21)。

また疾患病態群別には第 5 群 (混合感染・カテーテル留置例) において AM-715 群の陰性化率が PPA 群に比べ有意に優り ($P < 0.04$), 第 6 群 (混合感染・カテーテル非留置例) の陰性化率も AM-715 群が PPA 群に優る傾向が認められた (Table 21)。

カテーテル留置の有無別にみると留置例では両群間に有意差は認められなかった。カテーテル非留置例では両群間に有意差が認められ ($P < 0.03$), また陰性化率 ($P < 0.02$), 減少率 ($P < 0.03$) でも同様であった (Table 22)。

7. 細菌学的検討

混合感染例を含めて、投薬前に尿より分離された菌の

消長を Table 23 に菌種別に示した。AM-715 群 179 株では 152 株 84.9%, PPA 群 190 株では 149 株 78.4% が投薬後消失し, 27 株, 41 株がそれぞれ存続した。両群間には有意差は認められなかった。

GNR についてみると AM-715 群では 143 株中 119 株 (83.2%) が, PPA 群では 152 株中 115 株 (75.7%) が消失した。また GPC では AM-715 群は 36 株中 33 株 (91.7%), PPA 群は 37 株中 34 株 (91.9%) 消失したが, 両群間にはいずれも有意差は認められなかった。菌種別にみると *E. coli* の消失率が AM-715 群は 38 株中 36 株 (94.7%) であったのに対し, PPA 群は 36 株中 28 株 (77.8%) であり, AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優った ($P < 0.05$) が, *P. aeruginosa* や *S. marcescens* を含むその他の菌種では有意差は認められなかつ

Table 24 Relation between MIC and bacteriological response
No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Organism		Drug	M I C (μg/ml)															10 ⁴ cells/ml		Total
			>0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Unknown			
GNR	<i>E. coli</i>	AM-715 PPA	8/8	21/21	2/2	2/2	1/2	1/1	18/19		0/1	3/7			0/1	0/1	1/1	36/38		
	<i>Klebsiella</i> spp.	AM-715 PPA		3/3	1/1				1/1	8/9	2/2		1/1				5/5	28/36		
	<i>P. aeruginosa</i>	AM-715 PPA				1/1	4/4	4/5	1/1	0/2		1/2	1/2	0/1	0/1	2/3	14/22			
	<i>Pseudomonas</i> spp.	AM-715 PPA					1/1			0/1		11/19	3/3	1/2	1/3	1/1	21/35			
	<i>S. marcescens</i>	AM-715 PPA			2/2	3/3	2/2		1/1	1/1	1/3	0/2	0/1		0/1	0/2	10/18			
	<i>Serratia</i> spp.	AM-715 PPA		1/1	1/1						0/1	1/1				1/1	9/15			
	<i>P. mirabilis</i>	AM-715 PPA		3/3	1/1		1/1		2/2	3/3						1/1	3/4			
	<i>Proteus</i> spp.	AM-715 PPA	1/1	2/2	1/1		1/1		1/1	1/1	1/2		0/1				6/6			
	<i>Acinetobacter</i>	AM-715 PPA							4/4	3/3	1/1						8/8			
	<i>Citrobacter</i>	AM-715 PPA	2/2	1/1	1/1	1/1		1/1					3/3		0/1		4/5			
	<i>Enterobacter</i>	AM-715 PPA		2/2		1/1	1/1		1/1	1/1	2/3	3/4		1/1		1/1	11/13			
	Other GNR	AM-715 PPA						1/1				1/1	1/1			1/1	10/12			
	Sub total	AM-715 PPA	11/11	33/33	9/9	8/8	11/12	7/8	10/11	8/12	2/6	2/5	2/5	0/1	0/1	3/4	13/17	119/143		
GPC	<i>S. aureus</i>	AM-715 PPA					2/2	6/7	33/35	11/12	7/8	20/32	10/11	3/7	6/13	10/15	9/12	115/152		
	<i>S. epidermidis</i>	AM-715 PPA						1/1				4/4	1/1	2/2		1/2	4/4			
	<i>S. faecalis</i>	AM-715 PPA				1/1			7/8	9/11			1/1			2/2	2/2			
	<i>Streptococcus</i> spp.	AM-715 PPA			1/1	1/1			3/3		1/1				2/3	9/10	16/18			
	Other GPC	AM-715 PPA						1/1				1/1		1/1	1/1		3/3			
	Sub total	AM-715 PPA			1/1	2/2	2/2	2/2	10/11	9/11	1/1		5/5	2/2	5/5	4/5	13/15	33/36		
<i>Candida</i>		PPA															0/1			
Total		AM-715 PPA	11/11	33/33	10/10	10/10	13/14	9/10	20/22	17/23	3/7	2/5	4/7	0/1	0/1	3/4	17/21	152/179		
								6/7	33/35	11/12	7/8	25/37	12/13	8/12	10/18	23/30		149/190		

Table 25 Strains appeared after treatment

Organism	AM-715	PPA	Total
<i>Staphylococcus</i> spp.		1	1
<i>S. epidermidis</i>		5	5
<i>S. faecalis</i>	5	8	13
<i>Streptococcus</i> spp.		5	5
<i>Micrococcus</i>	1		1
<i>E. coli</i>		2	2
<i>P. mirabilis</i>		1	1
<i>P. morgani</i>	2		2
<i>P. rettgeri</i>	1		1
<i>Proteus</i> spp.		1	1
<i>K. pneumoniae</i>	1		1
<i>Klebsiella</i> spp.		2	2
<i>P. aeruginosa</i>		3	3
<i>P. cepacia</i>	2		2
<i>Pseudomonas</i> spp.		5	5
<i>S. marcescens</i>	5	3	8
<i>S. liquefaciens</i>	1	1	2
<i>Acinetobacter</i>	4	3	7
<i>Alcaligenes</i>	1		1
<i>Flabobacterium</i>	2		2
Other GNR	4	2	6
<i>Candida</i>	1		1
YLO		1	1
Total	30	43	73

た。

細菌学的効果と分離菌に対する MIC 値の関係を Table 24 に示した。AM-715 群では、GNR の存続株は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり、GPC では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあった。一方、PPA 群では GNR の存続株は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以上、GPC では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に存在していた。

投薬後出現菌についてみると Table 25 に示したように、AM-715 群は 30 例に *S. faecalis* 5 株、*S. marcescens* 5 株など 30 株、PPA 群は 40 例に *S. faecalis* 8 株、*S. epidermidis*、*Streptococcus* spp.、*Pseudomonas* spp. の各 5 株を含む 43 株が出現した。その出現頻度には両群間に有意差は認められなかった。投薬後出現菌の MIC は AM-715 群は Table 26 に示したとおり両群共に薬剤に感受性を示さないブドウ糖非酸酵性のグラム陰性桿菌や *S. faecalis* などで 2 株を除いては 3.13~ $\geq$ 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

8. 主治医の判定による臨床効果

Table 27 に示したように、主治医の判定による臨床効果は、AM-715 群は著効 46 例 (36.2%)、有効 39 例 (30.7%)、やや有効 13 例 (10.2%)、無効 29 例 (22.8%)

%) であった。PPA 群は著効 30 例 (22.1%)、有効 47 例 (36.5%)、やや有効 25 例 (18.4%)、無効 34 例 (25%) であった。

有効以上を有効率とすると、AM-715 群 66.9%、PPA 群 58.6% であった。両群間では AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優れた成績であった ($P < 0.04$)。著効率でも AM-715 群は PPA 群に比べ有意に優れた ($P < 0.02$)。しかし有効率では両群間に有意差はなかった。

9. 副作用および臨床検査

副作用は Table 28 に示したように、AM-715 群では 165 例中 2 例 (1.2%)、件数にして 3 件 (1.8%)、PPA 群では 169 例中 7 例 (4.1%)、件数にして 9 件 (5.3%) 認められたが、両薬剤群間に有意差はなかった。Table 29 に詳細を示したが、AM-715 群の食欲不振および悪心の 1 例 (48-1) では投薬が中止されており、他の胃部不快感の 1 例では減量したが 2 日目に中止した。PPA 群では投薬が中止された症例は 3 例 (29-2, 48-5, 57-1) であった。これらの中止例はいずれも中止後間もなく軽快している。その他のものは特別な処置を要することなく投薬を完了した。

臨床検査値変動の項目別発現頻度については Table 30 に示した。出現頻度には各項目両群間に有意差はなかった。主治医が薬剤との関係を否定しなかった症例について Table 31 に示した。AM-715 群では GOT および GPT 上昇 2 例、GPT 上昇 1 例の 3 例であり、PPA 群では Al-P 上昇 1 例、BUN および S-Creatinine 値上昇 3 例の計 4 例であった。発現頻度は AM-715 群 84 例中 3 例 (3.6%)、PPA 群 79 例中 4 例 (5.1%) で、両薬剤群間には有意差は認められなかった。なお、これらの異常を認めた症例は、その後の検査結果でいずれも 2 週間前後には正常値あるいは投薬前値に復していた。

10. 有用性評価

有効性、副作用などを勘案した主治医による有用性評価結果を Table 32 に示した。AM-715 群は“満足” 74 例 (57.8%)、“どちらともいえない” 32 例 (25.0%)、“不満足” 22 例 (17.2%) であったが、PPA 群は“満足” 63 例 (46.0%)、“どちらともいえない” 51 例 (37.2%)、“不満足” 23 例 (16.8%) であった。満足率は AM-715 群が PPA 群に優る傾向にあった。

11. GNR 感染症例の検討

対照薬の PPA がグラム陰性桿菌に対する薬剤として使用されていることから、本試験で対象となった症例のうち GNR 感染症例 (GPC との混合感染症例を含む) についてのみ層別評価を行なった。

1) 症例の背景および起炎菌 (GNR) の感受性分布

Table 26 Susceptibility of organisms appeared after treatment

Organism	Drug	M I C (μg/ml)															Total
		<0.05	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Unknown	
<i>Staphylococcus</i> spp.	PPA														1		1
<i>S. epidermidis</i>	PPA														5		5
<i>S. faecalis</i>	AM-715								1		1		1			2	5
	PPA									1				3	4		8
<i>Streptococcus</i> spp.	PPA													1	4		5
<i>Micrococcus</i>	AM-715								1								1
<i>E. coli</i>	PPA													1		1	2
<i>P. mirabilis</i>	PPA															1	1
<i>P. morgani</i>	AM-715		1													1	2
<i>P. rettgeri</i>	AM-715											1					1
<i>Proteus</i> sp.	PPA														1		1
<i>K. pneumoniae</i>	AM-715																1
<i>Klebsiella</i> spp.	PPA															1	2
<i>P. aeruginosa</i>	PPA											1				1	3
<i>P. cepacia</i>	AM-715						1							1			2
<i>Pseudomonas</i> spp.	PPA												1		4		5
	AM-715								1		1	1				2	5
<i>S. marcescens</i>	PPA															3	3
	AM-715															1	1
<i>S. liquefaciens</i>	PPA														1		1
	AM-715																1
<i>Acinetobacter</i>	PPA									1	1		1		1		4
	AM-715											1			2		3
<i>Alcaligenes</i>	AM-715																1
<i>Flabobacterium</i>	AM-715													1		1	2
Other GNR	PPA										1			1	2		4
	AM-715														2		2
<i>Candida</i>	AM-715															1	1
YLO	PPA															1	1
Total	AM-715		1				1		3	1	4	3	2	4	3	8	30
	PPA										1	2	1	5	26	8	43

Inoculum size: 10⁶ cells/ml.

	AM-715	PPA	Statistical analysis
Cases "appeared"	30	40	$\chi^2=0.8524$ $P_0=0.355$ N.S.
Total No. of cases	128	137	

Table 27 Global judgement evaluated by the attending physicians

Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Statistical analysis
AM-715	127	46 (36.2)	39 (30.7)	13 (10.2)	29 (22.8)	"Ex" $\chi^2=5.7394^*$ $P_0=0.016$ AM>PPA
		85 (66.9)				"Ex+Mod" $\chi^2=2.5321$ $P_0=0.111$ N.S.
PPA	136	30 (22.1)	47 (36.5)	25 (18.4)	34 (25.0)	$Z_0=2.1001^*$ $P_0=0.035$ AM>PPA
		77 (58.6)				

対象となった GNR 感染症例は AM-715 群 116 例, PPA 群 123 例であった。両薬剤群間の背景因子即ち、性、年齢、入院・外来の別、カテーテル留置の有無、感染部位、感染のタイプなどすべてにおいて両群間に不均質な分布は認められなかった (Table 33)。また、起炎菌の感受性分布も両群はほぼ均質なものであった (Fig.

5)。
2) 総合臨床効果
Table 34 に示したように AM-715 群 116 例では著効 34 例 (29.3%), 有効 48 例 (41.4%), 無効 34 例 (29.3%) で有効率は 70.7% であった。PPA 群 123 例では著効 20 例 (16.3%), 有効 48 例 (39.0%), 無効 55 例

Table 28 Incidence of side effect

Type of side effect		Drug	Severity of side effect	No. of side effect			Total ¹⁾	Relation to the drug					
				Severity of symptoms				Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not	
				#		+							
Stomach discomfort		AM-715	m		1		1 (0.6%)		1				
		PPA	m	1			1 (0.6%)	1					
Diarrhea		PPA	m	2			2 (1.2%)	1	1				
Anorexia		AM-715	m	1			1 (0.6%)	1					
Nausea		AM-715	m	1			1 (0.6%)	1					
Gastroenteritis		PPA	s			1	1 (0.6%)		1				
Abdominal pain		PPA	m	1			1 (0.6%)		1				
Epigastric pain		PPA	s			1	1 (0.6%)		1				
Headache		PPA	s			1	1 (0.6%)		1				
Eruption		PPA	s			1	1 (0.6%)	1					
Dizziness		PPA	s			1	1 (0.6%)		1				
Total No. of cases evaluated 334 cases	Total No. of side effect	AM-715	2	1		3	2	1					
		PPA	4		5	9	3	6					
							9						
	Total No. of case with side effect	AM-715	2/165 (1.2%) ⁴				2/165 (1.2%) ⁴		0/165				
PPA		7/169 (4.1%)				7/169 (4.1%)		0/169					

- 1) s: Slightly, m: Moderately
- 2) #: Discontinued due to side effect
- +: Treatment for side effect was necessary, but continued
- +: Treatment for side effect was not necessary, and continued
- 3) $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$
- 4) $\frac{\text{Total No. of incidencies}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

Drug	Onset of side effects	Statistical analysis
AM-715	1.2%	$P_0 = 0.174$
PPA	4.1%	N.S.

Fig. 5 Sensitivity distribution of isolates from urine (GNR)

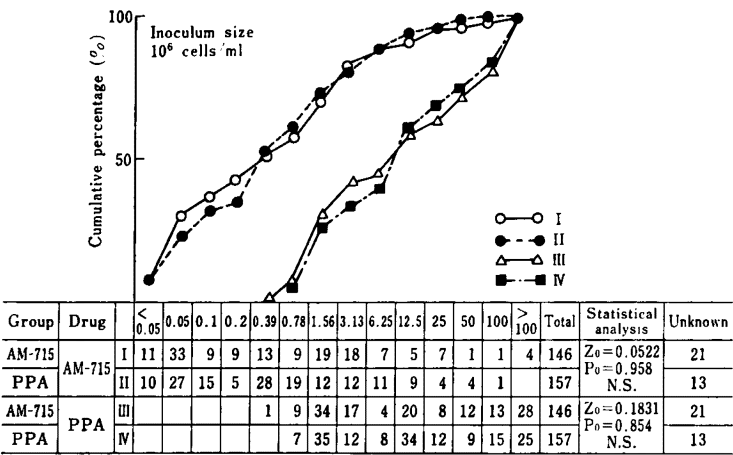


Table 29 Detail of side effects

Drug	Case No.	Sex	Age	Symptom	Severity	Date of onset	Relation to the drug	Treatment and course
AM 715	10 5	F	76	Stomach discomfort	#	1	Probably related	Reduced (3times → 2times) None
	48 1	M	73	Anorexia Nausea	# #	3 3	Definitely related	Withdrawn
	1 3	F	46	Gastroenteritis	+	2	Probably related	Continued None
	16 4	F	31	Epigastric pain	+	3	Probably related	Continued None
	29 2	F	54	Diarrhea Abdominal pain	# #	3 3	Probably related	Withdrawn
PPA	30 4	M	64	Eruption	+	4	Definitely related	Continued None (Disappeared on a few days)
	36 3	F	68	Headache Dizziness	++ +	4 4	Probably related	Continued None
	48 5	M	54	Stomach discomfort	#	2	Definitely related	Withdrawn
	57-1	M	62	Diarrhea	#	1	Definitely related	Withdrawn

Table 30 Changes in laboratory test results

Items	Drug	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved	Statistical analysis
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	AM-715	83					1	1	2	81	N.S.
	PPA	78					2		2	75	
Hb	AM-715	83						1	1	82	N.S.
	PPA	78					2		2	75	
Ht	AM-715	83						1	1	82	N.S.
	PPA	78					2		2	75	
WBC	AM-715	83						2	2	77	N.S.
	PPA	78						3	3	73	
S. GOT	AM-715	84		1	1	2		1	1	81	N.S.
	PPA	79								78	
S. GPT	AM-715	84		2	1	3		2	2	79	N.S.
	PPA	79					1		1	77	
Al-P	AM-715	78						2	2	75	N.S.
	PPA	75			1	1				74	
BUN	AM-715	83					1		1	79	N.S.
	PPA	79			3	3		1	1	72	
S-Cr	AM-715	83						1	1	82	N.S.
	PPA	79			3	3		2	2	74	
No. of cases with deteriorated laboratory test results	AM-715		5				13			718	N.S.
	PPA		7				13			673	

Table 31 Cases with deterioration in laboratory test result

Drug	Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Abnormal laboratory findings	Relation to the drug
AM-715	5-1	27	M	C.C.P.	GOT (27→81)	Probable
					GPT (23→40)	Probable
	5-3	24	M	C.C.C.	GPT (32→51)	Probable
	47-4	61	M	C.C.C.	GOT (27→43)	Possible
PPA					GPT (55→81)	Possible
	5-6	51	M	C.C.C.	BUN (21→26)	Possible
					S Cr. (3.1→3.4)	Possible
	46-3	33	F	C.C.P.	Al-P (1.5→3.6)	Possible
	49-6	65	F	C.C.C.	BUN (20→27)	Possible
					S Cr. (1.7→2.0)	Possible
	50-2	66	M	C.C.C.	BUN (30→38)	Possible
					S-Cr. (2.2→2.6)	Possible

C.C.P.: Complicated chronic pyelonephritis

C.C.C.: Complicated chronic cystitis

Table 32 Evaluation of utility

Drug	No. of cases	Satisfied	Unknown	Dissatisfied	Statistical analysis
AM-715	128	74 (57.8)	32 (25.0)	22 (17.2)	"Satis" $\chi^2=3.2483^+$ $P_0=0.071$ AM>PPA
PPA	137	63 (46.0)	51 (37.2)	23 (16.8)	$Z_0=1.4884$ $P_0=0.136$ N.S.

(44.7%) で有効率は 55.3% 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 ($P<0.01$)。また著効率 ($P<0.03$) および有効率 ($P<0.02$) でも有意差が認められた。

3) 膿尿に対する効果

Table 35 に示したように、膿尿に対する効果は AM-715 群は正常化 43 例 (37.1%)、減少 20 例 (17.2%)、不変 53 例 (45.7%) であったのに対し、PPA 群は正常化 30 例 (24.4%)、減少 22 例 (17.9%)、不変 71 例 (57.7%) 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 ($P<0.04$)。正常化率でも有意差が認められ ($P<0.05$)、減少を含む改善率では傾向差が認められた。

4) 細菌尿に対する効果

Table 36 に示したように、細菌尿に対する効果は、AM-715 群が陰性化 72 例 (62.0%)、減少 1 例 (0.9%)、菌交代 19 例 (16.4%)、不変 24 例 (20.7%) であったのに対し、PPA 群は陰性化 54 例 (43.9%)、減少 3 例 (2.4%)、菌交代 31 例 (25.2%)、不変 35 例 (23.5%) であった。両群間では AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優り ($P<0.02$)、陰性化率 ($P<0.01$)、減少率 ($P<0.02$) でも優っていた。

5) 疾患病態群別総合臨床効果

Table 37 に示したように総合臨床効果を疾患病態群別にみると、単独感染例では AM-715 群は著効 24 例 (31.6%)、有効 33 例 (43.4%)、無効 19 例 (25.0%) で有効率は 75.0% であった。PPA 群は著効 17 例 (19.3%)、有効 37 例 (42.0%)、無効 34 例 (33.6%) で有効率は 61.4% と AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた ($P<0.03$)。

単独感染の群別では 1～3 群には両群間に有意差は認められなかったが、第 4 群では AM-715 群が PPA 群に比べ優る傾向が認められた。

混合感染例では AM-715 群は著効 10 例 (25.0%)、有効 15 例 (37.5%)、無効 15 例 (37.5%) で有効率 62.5% であり、PPA 群は著効 3 例 (8.6%)、有効 11 例 (31.4%)、無効 21 例 (60.0%) で有効率 40.0% と AM-715 群が PPA 群に比べ優る傾向が認められた。混合感染の群別では第 6 群では両群間に差は認められなかったが、第 5 群では AM-715 群が優る傾向が認められた。

III. 考 按

Norflaxacin (AM-715) は経口用キノリンカルボン酸系合成抗菌剤で、*in vitro* における GNR に対する抗

Table 33 Background characteristics (GNR)

Characteristics		AM 715	PPA	Statistical analysis	
Sex	Male	80	80	$\chi^2 = 0.0314$	
	Female	36	43	$P_0 = 0.955$	N.S.
Age	~ 29	4	4		
	30 ~ 39	5	6		
	40 ~ 49	13	11	$Z_0 = 1.2415$	
	50 ~ 59	21	11	$P_0 = 0.241$	N.S.
	60 ~ 69	34	41		
	70 ~ 79	28	42		
	80 ~	11	8		
In-out patients	In patients	36	39	$\chi^2 = 0.0075$	
	Out patients	80	84	$P_0 = 0.978$	N.S.
Catheter	Indwelling	19	20	$\chi^2 = 0.0225$	
	Not indwelling	97	103	$P_0 = 0.880$	N.S.
Site of infection	Kidney	30	32	$\chi^2 = 0.4011$	
	Bladder	70	73	$P_0 = 0.980$	N.S.
	Prostate	16	18		
	Neurogenic bladder	27	27		
Underlying disease	BPH	28	40		
	Tumor or cancer	16	14	$\chi^2 = 7.6000$	
	Urethral stricture	15	6	$P_0 = 0.179$	N.S.
	Calculus	17	25		
	Others	13	11		
Type of infection	Monomicrobial infection	76	88	$\chi^2 = 1.0072$	
	Polymicrobial infection	40	35	$P_0 = 0.316$	N.S.
UTI group	1st group (Catheter indwelt)	10	10		
	2nd group (Post prostatectomy)	10	8		
	3rd group (Upper UTI)	17	18	$\chi^2 = 2.6006$	
	4th group (Lower UTI)	39	52	$P_0 = 0.761$	N.S.
	5th group (Catheter indwelt)	9	10		
	6th group (Catheter not indwelt)	31	25		

Table 34 Overall clinical efficacy by the committee (GNR)

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis		
AM-715	116	34 (29.3)	48 (41.4)	34 (29.3)	"Ex."	$\chi^2 = 5.0911^*$	$P_0 = 0.024$ AM > PPA
		82 (70.7)			"Ex. + Mod."	$\chi^2 = 5.4206^*$	$P_0 = 0.019$ AM > PPA
PPA	123	20 (16.3)	48 (39.0)	55 (44.7)		$Z_0 = 2.8766^{**}$	$P_0 = 0.004$ AM > PPA
		68 (55.3)					

Table 35 Evaluation of efficacy on pyuria (GNR)

Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis		
AM-715	116	43 (37.1)	20 (17.2)	53 (45.7)	"Cl"	$\chi^2 = 3.9456^*$	$P_0 = 0.047$ AM > PPA
		63 (54.3)			"Cl + Dec"	$\chi^2 = 2.9977^*$	$P_0 = 0.083$ AM > PPA
PPA	123	30 (24.4)	22 (17.9)	71 (57.7)		$Z_0 = 2.1240^*$	$P_0 = 0.033$ AM > PPA
		52 (42.3)					

Table 36 Evaluation of efficacy on bacteriuria (GNR)

Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis		
AM-715	116	72 (62.0)	1 (0.9)	19 (16.4)	24 (20.7)	"El."	$\chi^2=7.1921^{**}$	$P_0=0.007$ AM>PPA
		73 (62.9)				"El. + Dec."	$\chi^2=5.9712^*$	$P_0=0.014$ AM>PPA
PPA	123	54 (43.9)	3 (2.4)	31 (25.2)	35 (28.5)			
		57 (46.3)				$Z_0=2.5181^*$	$P_0=0.011$	AM>PPA

Table 37 Overall clinical efficacy classified by type of infection (GNR)

Group		Drug	No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis			
Monomicrobial infection	Group 1 (Catheter indwelt)	AM-715	10 (8.6)	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	"Ex"	$P_0 = 0.236$	N.S.	
		PPA	10 (8.1)	0	6 (60.0)	4 (40.0)	"Ex + Mod"	$P_0 = 1.000$	N.S.	
	Group 2 (Post prostatectomy)	AM-715	10 (8.6)	2 (20.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	"Ex"	$P_0 = 1.000$	N.S.	
		PPA	8 (6.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	"Ex + Mod"	$P_0 = 0.630$	N.S.	
	Group 3 (Upper UTI)	AM-715	17 (14.7)	6 (35.3)	6 (35.3)	5 (29.4)	"Ex"	$P_0 = 0.724$	N.S.	
		PPA	18 (14.6)	5 (27.8)	3 (16.6)	10 (55.6)	"Ex + Mod"	$P_0 = 0.175$	N.S.	
	Group 4 (Lower UTI)	AM-715	39 (33.6)	14 (35.9)	18 (46.2)	7 (17.9)	"Ex"	$\chi^2 = 1.7476$	$P_0 = 0.186$	N.S.
		PPA	52 (42.3)	11 (21.1)	25 (48.1)	16 (30.8)	"Ex + Mod"	$P_0 = 0.223$	N.S.	
	Sub total	AM-715	76 (65.5)	24 (31.6)	33 (43.4)	19 (25.0)	"Ex"	$\chi^2 = 2.6483$	$P_0 = 0.103$	N.S.
		PPA	88 (71.5)	17 (19.3)	37 (42.0)	34 (38.6)	"Ex + Mod"	$\chi^2 = 2.8714^*$	$P_0 = 0.090$	AM>PPA
							$Z_0 = 2.1865^*$	$P_0 = 0.028$	AM>PPA	
Polymicrobial infection	Group 5 (Catheter indwelt)	AM-715	9 (7.8)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (55.6)	"Ex"	$P_0 = 0.210$	N.S.	
		PPA	10 (8.1)	0	1 (10.0)	9 (90.0)	"Ex + Mod"	$P_0 = 0.140$	N.S.	
	Group 6 (Catheter not indwelt)	AM-715	31 (26.7)	8 (25.8)	13 (41.9)	10 (32.3)	"Ex"	$P_0 = 0.170$	N.S.	
		PPA	25 (20.3)	3 (12.0)	10 (40.0)	12 (48.0)	"Ex + Mod"	$P_0 = 0.177$	N.S.	
	Sub total	AM-715	40 (34.5)	10 (25.0)	15 (37.5)	15 (37.5)	"Ex"	$P_0 = 0.073^*$	AM>PPA	
		PPA	35 (28.4)	3 (8.6)	11 (31.4)	21 (60.0)	"Ex + Mod"	$P_0 = 0.065^*$	AM>PPA	
							$Z_0 = 2.1980^*$	$P_0 = 0.027$	AM>PPA	
Total		AM-715	116 (100.0)	34 (29.3)	48 (41.4)	34 (29.3)	"Ex"	$\chi^2 = 5.0911^*$	$P_0 = 0.024$	AM>PPA
							"Ex + Mod"	$\chi^2 = 5.4206^*$	$P_0 = 0.019$	AM>PPA
		PPA	123 (100.0)	20 (16.3)	48 (39.0)	55 (44.7)	$Z_0 = 2.8766^{**}$	$P_0 = 0.004$	AM>PPA	

菌力は Nalidixic acid (NA) の数十倍, PPA や MLX に対しても数倍に増強され, なかでも *P. aeruginosa* に対する強い抗菌作用が特徴的である。AM-715 は NA 耐性 GNR に対しても強い抗菌力を, また GM 耐性緑膿菌や ABPC 耐性 *E. coli* にも抗菌活性を示すといわれている^{1,2)}。三橋ら³⁾は *E. coli*, *P. aeruginosa* や *S. aureus* を用いた試験管内耐性獲得実験で NA に比べて

AM-715 は *S. aureus* を除いては耐性獲得されにくい傾向にあり, 臨床分離株を用いた自然耐性菌出現頻度も NA に比べ AM-715 は非常に低いとの成績を得ている。また, 本剤は前述したように, *S. aureus* や *S. epidermidis* などの GPC にまで抗菌スペクトラムが広がっている。

このように抗菌活性が強く, かつ広い抗菌スペクトラ

を有する AM-715 には、尿路に基礎疾患を持つ複雑性尿路感染症に対し充分な治療効果を期待できる。このことは全国規模で行なわれた open trial の成績が示唆しており、本剤の複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は著効率 35.2%、有効率 69.6% と報告されている⁸⁾。今回の二重盲検法による比較試験の結果においても総合臨床効果は AM-715 群、著効率 30.5%、有効率 71.1% と良好な成績 (Table 9) で、対照薬の PPA 群に比べて有意に優る結果であった。

AM-715 が複雑性尿路感染症の総合臨床効果において PPA より優れていた理由を検討してみると、層別評価で感染部位別では腎盂腎炎に対する有効率が AM-715 群は 70.6% と PPA 群の 38.2% に比べて有意に優っていた (Table 10)。

疾患病態群別では難治性で一般に有効率が低いとされている第 5 群 (混合感染・カテーテル留置) において AM-715 群の有効率 44.4% と PPA 群の 10% に比べて有意に優る傾向が認められた。カテーテル留置例 (第 1 群と第 5 群) の著効率でも AM-715 群が PPA 群に比べて優っていた (Table 12)。膿尿の程度の別に層別しても同様な成績が得られている。また細菌学的側面から検討すると、混合感染例において AM-715 群の菌消失率や減少率が PPA 群に比べ有意に優っていたこと、および *E. coli* の菌消失率が AM-715 群で有意に高かったことなどが反映して AM-715 群の総合臨床効果が PPA 群に比べ有意に優ったものと推定される。細菌学的効果において予想外であったことは GPC における両薬剤群の菌の陰性化率に差が認められなかったことである。GPC に対する両薬剤の MIC は Table 24 に示されているように、AM-715 群の分離株中、MIC 値が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったものは 36 株中 30 株 (83.3%) であったのに比べ、PPA 群では 37 株中 5 株 (13.5%) と少なく、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが 15 株も認められ、GPC に対する抗菌力はあきらかに AM-715 の方が強いことが示されている。この MIC 値の成績および AM-715 の作用が殺菌的であることからして、GPC の陰性化率が同程度であったことは、PPA の投薬量が AM-715 の 2.5 倍であったことが一因とも考えられる。

複雑性尿路感染症に対する PPA と他の経口用抗菌剤の二重盲検法による総合臨床効果を比較すると、河田ら^{5,6)}は投薬期間 7 日間で Ampicillin (ABPC) との比較において、その有効率を PPA (2g/日) 群は 54.5%、ABPC (2g/日) 群は 41.0% と、Carindacillin (CIPC) との比較において、PPA (2g/日) 群は 54.2%、CIPC (2g/日) 群は 35.7% と報告している⁵⁾。著者ら⁸⁾は投薬期間 5 日間で Miloxacin (MLX) との比較において、そ

の有効率を PPA (1.5g/日) 群は 52.1%、MLX (2g/日) 群は 71.2% と報告した。また Cinoxacin (CINX) の全国集計における本症に対する有効率は単独感染症で 63.5%、混合感染症で 45.8% であった⁹⁾。

以上述べた諸成績には背景因子、投薬量、期間および評価方法に差異があることから、これらの成績と今回の AM-715 のそれを一律に比較することはできないとしても、AM-715 の投薬量が 1 日 800 mg と最も少ないにもかかわらず、有効率 71.1% と高かったことを考えると、AM-715 の複雑性尿路感染症に対する臨床効果はこれらの成績に比べ優るものであっても劣るものではない。

膿尿に対する効果については、正常化を含む改善率が AM-715 群は 54.7%、PPA 群は 45.3% と AM-715 群が PPA 群に優る傾向が認められた (Table 15)。膿尿に対する効果をカテーテルの有無別に層別してみても、留置例において、AM-715 群は PPA 群に比べ優っていた (Table 17)。また投薬前の膿尿の程度の別では、(卅)の症例で AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優っていた (Table 18)。

細菌尿に対する効果については、AM-715 群が PPA 群に比べ有意に優り、陰性化率および減少率でも同様であり、両薬剤の抗菌力の差を反映していた (Table 19)。菌交代例の出現頻度には両薬剤群間に有意差は認められなかった。細菌尿に対する効果を層別してみると、単独あるいは混合感染別では、混合感染例に、疾患病態群別では、第 5 群 (混合感染・カテーテル留置) および第 6 群 (混合感染・カテーテル非留置例) の陰性化率に、またカテーテル留置の有無別では非留置例において AM-715 群が PPA 群に比べて有意に優るか、優る傾向が認められた。

AM-715 の細菌尿に対する「陰性化+減少」率が 64.1% であったのに比べて、膿尿に対する改善率が 54.7% と劣る成績であったのは、複雑性尿路感染症では尿路に基礎疾患を有することや、カテーテル留置などの背景因子により炎症症状が存続しやすい局所条件が存在するため、細菌尿が消失しても消炎効果が遅れることによるものと推察される。

細菌学的効果については、PPA の投与量が AM-715 の 2.5 倍量であったことを考慮すべきであるが、分離菌全体の菌消失率は AM-715 群で 84.9%、PPA 群で 78.4% と両群間に差は認められなかった。菌種別に検討すると、10 株以上分離された菌種のうち 80% 以上の菌消失率を示した菌種は AM-715 群では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* および *S. faecalis* で、PPA 群では *K. pneumoniae*, *Enterobacter* および *S. faecalis*

であった (Table 23)。両薬剤の *P. aeruginosa* に対する消失率は AM-715 群 63.6%, PPA 群 60.0% とほぼ同等の成績であったが、MIC 値では AM-715 群の方が小さく (Table 24), *P. aeruginosa* に対する抗菌性は優れており、前述のように投薬量の差異によって消失率に差が生じなかったものと考えている。投薬後出現菌についてみると、PPA 群で GPC や *Pseudomonas* 属を AM-715 群のそれに比べて比較的多く認めた点が目立つ成績であったが、投薬後出現菌株数には両群間に有意差は認められなかった。

主治医の臨床効果判定は AM-715 群が PPA 群に比べて有意に優り、著効率でも優る成績であり、この結果は判定小委員会が UTI 薬効評価基準に従って行なった総合臨床効果とはほぼ一致する成績であった。

この比較試験における本剤の副作用は 165 例中 2 例 (1.2%) と少なく、副作用のために投薬中止に至ったものは 1 例のみで、投薬後の臨床検査値の変動も肝機能検査値 (GOT, GPT) の悪化を 84 例中 3 例、3.6% に認めたのみである。本試験の投薬期間は 5 日間であるため、この成績のみで本剤の安全性が約束されたとするのはいささか早計と考えられるので、全国集計の副作用に関する報告について言及したい。斎藤²⁾の各科における open trial 集計結果によると 2,062 例中 78 例、3.8% に自覚的副作用が認められ、その大部分は消化器症状で、胃部不快感 18 件、悪心 12 件、食思不振 10 件、下痢 8 件などで、そのうちの投薬中止件数は 14 件 (23%) となっている。また神経症状のうちキノリンカルボン酸系薬剤の特異な副作用である“めまい”は 12 件 (0.6%) に発現しており、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も 7 件認められ、そのうち 5 件が投薬を中止している。これらの副作用の程度は大部分が軽症で、投薬終了後改善したと報告されているが、本剤使用に際して注意すべきものと考えている。

本剤の臨床検査値の悪化について斎藤²⁾は GOT, GPT あるいは Al-P 上昇例が 24 例 (2.6%) に、好酸球増多 3 例 (0.5%), 白血球減少 1 例 (0.1%), BUN 上昇 1 例 (0.1%) と報告している。以上、本剤の副作用発現頻度、発現症状について斎藤²⁾は、他のキノリンカルボン酸系薬剤に比較して特別な所見はなく、消化器症状、神経症状などは、むしろ少ない頻度で、全般的に安全性の高い薬剤と評価している。

副作用などを勘案した主治医による有用性評価では、副作用の発現頻度に差が認められなかったことから、本剤の抗菌力に相応するように、本剤は PPA に比べて“満足率”で優る傾向にあると評価された。

PPA は GNR を起炎菌とする UTI に汎用される薬剤

であることから、本試験の対象のうち、GPC 感染によるものを除いた、すなわち GNR が起炎菌として関与する症例のみを対象として別に検討してみた。AM-715 群は PPA 群に比べ、総合臨床効果、膿尿および細菌尿に対する効果のいずれにおいても有意に優っていた。疾患病態群別でも単独感染例および第 4 群 (下部尿路) の総合臨床効果に有意ないしは傾向差が認められた。混合感染例および第 5 群 (混合感染・カテーテル留置例) でも同様であった。以上 GNR 症例に対する臨床効果は、*in vitro* における本剤の GNR に対する抗菌力の強さを反映する成績であった。

最後に複雑性尿路感染症に対する本剤の投薬量、投薬日数について若干の検討を追加する。本剤の吸収、排泄に関する嶋田⁹⁾の報告によれば、本剤 200 mg と PPA 250 mg の比較で血中最高濃度は共に 1 時間後で AM-715 が 1.14 $\mu\text{g/ml}$, PPA が 1.20 $\mu\text{g/ml}$, 0~8 時間までの尿中回収率はそれぞれ、42.6% と 53.4%, 尿中濃度は共に 0~2 時間尿がピークで、それぞれ 348 $\mu\text{g/ml}$ と 383 $\mu\text{g/ml}$ であった。今回の試験の用量では PPA 群は AM-715 群の 2.5 倍量であることを考慮すれば AM-715 は不利な条件下にあるが、尿路感染症治療には血中濃度よりも薬物の尿中濃度がより大切とされている^{10,11)}。前述の open trial における治療成績²⁾や今回の臨床効果から、AM-715 1 回 200 mg, 1 日量 800 mg の投薬で本症に対して十分な治療効果が得られたことから、本剤の複雑性尿路感染症に対する上述の投薬量・方法は妥当なものと考えられる。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明確に評価することを目的としたために、一律に 5 日間投薬が行なわれたが、当然のことながら疾患の重症度などにより治療期間が異なるであろう。

以上に述べた臨床効果、安全性および有用性の成績から AM-715 は PPA に比べて有意に優っており、複雑性尿路感染症の治療薬として有用と考えられる。

文 献

- 1) ITO, A.; K. HIRAI, M. INOUE, H. KOGA, S. SUZUE, T. IRIKURA & S. MITSUHASHI: *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 17: 103~108, 1980
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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 (第二版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980

- 5) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Carindacillin の二重盲検法による効果の比較. *Chemotherapy* 26 : 285~310, 1978
- 6) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較. *Chemotherapy* 23 : 3049~3065, 1975
- 7) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22 : 1126~1128, 1974
- 8) 石神襄次, 他: 投稿中
- 9) 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
- 10) KLANTEHNSKY, 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
- 11) STAMEY, T. A.; W. R. FAIR, M. M. TIMOTHY, M. A. MILLER, 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 COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

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

KAZUO 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, safety and utility of AM-715 for the treatment of complicated urinary tract infections, a double blind study comparing AM-715 with pipemidic acid (PPA) was carried out. Patients received either 800 mg/day of AM-715 or 2,000 mg/day of PPA four times a day for 5 days by oral route, and the following results were obtained.

1. Of the 339 patients, clinical efficacies were evaluated in 265 cases (AM-715 128 cases, PPA 137 cases) excepting 74 cases those excluded or dropped out. Side effect was evaluated in 334 cases (AM-715 165 cases, PPA 169 cases). There was no significant difference in the back-ground characteristics between the two treatment groups.

2. Overall clinical efficacy was excellent in 30.5%, moderate in 40.6%, and the effectiveness rate was 71.1% in the AM-715 group. It was excellent in 21.2%, moderate in 37.2%, and the effectiveness rate was 58.4% in the PPA group. Significantly higher efficacy was obtained in the AM-715 group ($P < 0.03$).

3. Pyuria was cleared in 38.3% of the cases treated with AM-715 and in 28.5% of the cases treated with PPA. The effect of AM-715 on pyuria seemed superior to that of PPA. Bacteriuria was eliminated in 63.3% of the cases treated with AM-715 and in 48.2% of the cases treated with PPA. The effect of AM-715 on bacteriuria was superior to that of PPA with significant difference ($P < 0.04$).

4. With respect to the classification by the type of infection, overall clinical efficacy in the 5th group (polymicrobial infection with catheter indwelt) was excellent in 22.2% and moderate in 22.2% (the effectiveness rate 44.4%) in the AM-715 group. It was only moderate in 10% (the effectiveness rate 10%) in the PPA group. No significant difference was observed between the effects of AM-715 and PPA in other 5 groups.

5. The clinical efficacy evaluated by the attending physician was excellent in 36.2%, excellent or good in 66.9% in the AM-715 group. It was excellent in 22.1%, excellent or good in 58.6% in the PPA group. Significant difference was observed between the two groups.

6. In evaluation of GNR cases, the overall clinical efficacy was excellent in 29.3%, moderate in 41.4% and poor in 29.3% in the AM-715 group. It was excellent in 16.3%, moderate in 39.0% and poor in 44.7% in the PPA group. Significantly higher efficacy was obtained in the AM-715 group.

7. Side effects were observed in 2 cases (1.2%) in the AM-715 group and in 7 cases (4.1%) in the PPA group. No significant difference was observed between the groups. No severe change in laboratory findings was observed.

8. It was considered that 800 mg/day of AM-715 might be same or more effective than 2,000 mg/day of PPA, safe and useful for the treatment of complicated urinary tract infections.