

## 泌尿器科領域の尿路感染症に対する BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床的検討

藤村宣夫・上間健造・尾立源昭・黒川一男  
徳島大学医学部泌尿器科学教室  
(主任：黒川一男教授)

泌尿器科領域の尿路感染症患者に BAY o 9867 を投与し、次の成績を得た。

1. 総合臨床効果は、単純性尿路感染症では6例すべて著効を示し、複雑性尿路感染症では25例中、著効12例、有効10例、無効3例で有効率は88%であった。
2. 細菌学的効果は、47株中、消失41株(87.2%)、存続6株であった。
3. 自・他覚的副作用は認められなかった。

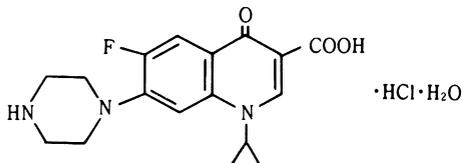
BAY o 9867は西ドイツ・バイエル社で研究・開発されたキノリンカルボン酸系の新規合成抗菌剤である。

本剤の特徴は先発の Norfloxacin と同様に *S. aureus*, *E. faecalis* のグラム陽性菌や, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* を含めたグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し、しかもほとんどの菌種において、同系統の Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin より優れた抗菌力を有することである<sup>1)</sup>。

また、マウス感染治療実験でも、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* で優れた成績<sup>2)</sup>が得られており、さらに健康成人に本剤を200 mg 1回経口投与したときの24時間までの尿中回収率が40~50%と良好な成績<sup>3)</sup>が得られていることから、泌尿器科領域の単純性、複雑性尿路感染症に対して、大いに期待がもてる。今回、バイエル薬品株式会社より本剤の提供を受け、臨床的検討をすることができたので、その成績を報告する。

BAY o 9867 の化学構造式は次の通りである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



### I. 対象および投与方法

対象は昭和58年12月から59年6月までの間に、徳島大学医学部附属病院泌尿器科外来を受診または入院中の患者31例で、疾患の内訳は単純性尿路感染症6例(膀胱炎4例、腎盂腎炎2例)、複雑性尿路感染症25例(膀胱炎21例、腎盂腎炎4例)であった。

また、複雑性尿路感染症の基礎疾患は前立腺肥大症8例、神経因性膀胱7例、腎結石3例、尿道狭窄2例、膀胱腸瘻、膀胱腫瘍、慢性前立腺炎、子宮癌(放射線性膀胱炎)、放射線性膀胱炎各1例であった。

年齢は19才から79才(平均58才)までで、性別は男子20例、女子11例であった。

投与方法は、単純性膀胱炎には1回100 mgを1日2回(朝・夕食後)または3回(毎食後)、3~7日間、単純性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症には1回100 mgあるいは200 mgを1日2回(朝・夕食後)または3回(毎食後)、5~14日間経口投与した。臨床効果判定はUTI薬効評価基準(第二版)<sup>4)</sup>に従って行い、また、全投与終了後に主治医独自の基準による効果判定も併せて行った。

### II. 臨床効果

#### 1. 単純性尿路感染症

急性単純性膀胱炎4例、急性単純性腎盂腎炎2例の計6例すべてが著効を示し、100%の有効率であった(Table 1, 2)。

#### 2. 複雑性尿路感染症

##### 1) 腎盂腎炎

4例中、有効3例、無効1例で75%の有効率であった。

##### 2) 膀胱炎

21例中、著効12例、有効7例、無効2例で有効率は90.5%であった。

複雑性尿路感染症全体では、25例中、著効12例(48%)、有効10例(40%)、無効3例(12%)で有効率は88%であった。

UTI疾患病態群別の有効率についてみると、単独感染群の14例では85.7%、混合感染群の11例では90.9%であった。

Table 1 Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom *	Pyuria *	Bacteriuria *	MIC		Evaluation		Side effect
			mg×Times	Term				BAY	PPA	UTI	Dr	
1	59 F	AUC	100×2	7	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	0.025	1.56	Excellent	Excellent	—
2	19 F	AUP	200×2	5	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	<0.025	1.56	Excellent	Excellent	—
3	37 F	AUP	200×2	7	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>			Excellent	Excellent	—
4	60 F	AUC	100×2	3	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	<0.025	0.78	Excellent	Excellent	—
5	50 F	AUC	100×3	3	+	+	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>			Excellent	Excellent	—
6	34 F	AUC	100×2	3	+	+	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>6</sup>			Excellent	Excellent	—

AUC : Acute uncomplicated cystitis

AUP : Acute uncomplicated pyelonephritis

\* :  $\frac{\text{Before}}{\text{After}}$ 

Table 2 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in uncomplicated UTI

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	6									6 (100)
	Decreased·Replaced										
	Unchanged										
Efficacy on symptom on urination		6 (100)									Case total 6
Efficacy on pyuria		6 (100)									
Excellent		6 (100)						Overall effectiveness rate 6/6 (100%)			
Moderate											
Poor (or Failed)											

投与量別の有効率は、複雑性尿路感染症で症例数の多かった200 mg×2/日投与群では84.6% (11/13), 200 mg×3/日投与群では88.9% (8/9)であった (Table 3~6)。

### Ⅲ. 細菌学的効果

単純性尿路感染症例から *E. coli* 5株, *K. pneumoniae* 1株が分離され、すべてが消失した。複雑性尿路感染症例では41株中、消失35株 (85.4%), 存続6株 (14.6%)であった。主な菌種についてみると、*P. aeruginosa* は9株中、消失8株 (89%), *E. faecalis* は9株中、消失6

株 (67%), さらに *E. coli* 4株, *Staphylococcus* sp. 4株, *E. aerogenes* 3株, *E. cloacae*, *M. morgani* の各2株はすべて消失した。

なお、BAY o 9867 投与終了後、新たに出現した菌種は、*S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *E. agglomerans* 各1株の計4株であった。分離菌のなかで、本剤および pipemidic acid (PPA) のMIC (100倍稀釈) を測定した。主な菌種についてみると本剤は、*E. coli* (7株) で0.05 µg/ml以下, *E. faecalis* (9株) で3.13 µg/ml以下, *Staphylococcus* sp. (4株) で0.39 µg/ml以下

Table 3 - 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age Sex	Diagnosis	UTI Group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria*	MIC		Evaluation		Side effect
				mg X Times	Term			BAY	PPA	UTI	Dr	
1	63 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	100 X 2	5	+ —	<i>E. aerogenes</i> 10 <sup>4</sup> —	0.1 1.56	1.56	Excellent	Excellent	—
2	57 M	C.C.C. Vesicostigmoidol fistula	G-4	200 X 2	5	## —	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> —	0.39 25	25	Excellent	Excellent	—
3	76 M	C.C.P. Lt. Renal stone	G-3	200 X 2	5	## ±	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>4</sup> —	0.39 6.25	6.25	Moderate	Good	—
4	59 M	C.C.C. Bladder tumor	G-6	200 X 2	5	+ —	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>6</sup> <i>S. xyloso</i> 10 <sup>6</sup> <i>P. putida</i> —	3.13 0.39 0.39 12.5	50 25 12.5	Excellent	Excellent	—
5	62 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	200 X 2	5	+ ±	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>6</sup> <i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>6</sup> <i>S. haemolyticus</i> —	12.5 100 50	>100 >100 >100	Poor	Poor	—
6	68 M	C.C.C. B P H	G-4	100 X 3	5	+ —	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>6</sup> —	0.1 1.56	1.56	Excellent	Excellent	—
7	51 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-6	100 X 3	5	+ —	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>4</sup> <i>A. faecalis</i> —	1.56 0.39	>100 12.5	Excellent	Excellent	—
8	74 M	C.C.C. B P H	G-4	200 X 2	5	## —	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> —	<0.025	1.56	Excellent	Excellent	—
9	78 M	C.C.C. B P H	G-4	200 X 2	5	## —	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> —	0.1	6.25	Excellent	Excellent	—
10	69 M	C.C.C. Urethral stricture	G-6	200 X 2	5	+ —	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> <i>E. coli</i> —	0.2 0.05	12.5 1.56	Excellent	Excellent	—
11	33 M	C.C.C. Chronic prostatitis	G-4	200 X 2	5	+ —	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup> <i>S. epidermidis</i> 10 <sup>3</sup>	<0.025 0.2	0.78 12.5	Moderate	Good	—
12	57 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-6	200 X 2	5	## —	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>4</sup> <i>P. aeruginosa</i> —	1.56 0.39	>100 25	Excellent	Excellent	—
13	22 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-6	200 X 2	12	## +	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>6</sup> <i>P. aeruginosa</i> <10 <sup>3</sup> <i>E. faecalis</i> —	1.56 0.1	>100 6.25	Moderate	Excellent	—

\* : Before  
After

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 3 - 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI Group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria*	MIC		Evaluation		Side effect
				mg X Times	Term			BAY	PPA	UTI	Dr	
14	74 M	C.C.C. B P H	G-4	200 X 2	5	## +	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>6</sup> <i>E. faecalis</i> 10 <sup>4</sup>	1.56	>100	Poor	Fair	—
15	62 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	200 X 2	5	## +	<i>E. cloacae</i> 10 <sup>7</sup> <i>K. pneumoniae</i> <10 <sup>3</sup> <i>E. agglomerans</i>	25 100 100	>100 >100 >100	Moderate	Poor	—
16	79 M	C.C.C. B P H	G-4	200 X 3	5	+ —	<i>E. aerogenes</i> 10 <sup>6</sup> —	0.05	1.56	Excellent	Excellent	—
17	49 M	C.C.C. Urethral stricture	G-4	200 X 3	5	+ —	<i>S. hominis</i> 10 <sup>4</sup> —	0.39	25	Excellent	Excellent	—
18	76 F	C.C.C. Uterine cancer (Radiation cystitis)	G-6	200 X 3	5	## —	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>6</sup> <i>E. faecalis</i> 10 <sup>6</sup> <i>K. pneumoniae</i> —	0.2 1.56 0.05	12.5 >100 1.56	Excellent	Excellent	—
19	65 M	C.C.C. B P H	G-4	200 X 3	5	+ ±	<i>S. simulans</i> 10 <sup>5</sup> —	0.1	6.25	Moderate	Good	—
20	19 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-5	200 X 3	5	## ±	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>5</sup> <i>M. morgani</i> — <i>P. aeruginosa</i> —	1.56 0.025 0.1	>100 0.78 6.25	Moderate	Good	—
21	74 M	C.C.C. B P H	G-6	200 X 3	14	## ±	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>7</sup> <i>E. coli</i> — <i>E. aeruginosa</i> <10 <sup>3</sup> <i>E. faecalis</i> —	1.56 <0.025 0.39	>100 1.56 12.5	Moderate	Excellent	—
22	73 M	C.C.C. B P H	G-5	200 X 3	5	## +	<i>M. morgani</i> 10 <sup>6</sup> <i>P. aeruginosa</i> 0.78 <i>P. telluri</i> 3.13 <i>P. aeruginosa</i> <10 <sup>3</sup>	<0.025 0.78 0.05	0.78 50 3.13	Moderate	Good	—
23	56 F	C.C.P. Radiation cystitis	G-6	200 X 3	12	+ ±	<i>A. faecalis</i> 10 <sup>6</sup> <i>E. cloacae</i> 10 <sup>5</sup> <i>A. faecalis</i> 10 <sup>5</sup>	100 <0.025	>100 1.56	Poor	Excellent	—
24	73 M	C.C.P. Lt. Renal stone	G-6	200 X 3	5	## ±	<i>E. faecalis</i> 10 <sup>5</sup> <i>E. aerogenes</i> —	1.56 0.05	>100 0.78	Moderate	Good	—
25	76 M	C.C.P. Rt. Renal stone	G-3	200 X 2	7	## ##	<i>C. freundii</i> 10 <sup>5</sup> —	0.05	6.25	Moderate	Good	—

\* : Before  
After

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
B.P.H : Benign prostatic hypertrophy

Table 4 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI

Bacteriuria \ pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	12	4	2	18 (72.0)
Decreased		3		3 (12.0)
Replaced	1			1 (4.0)
Unchanged		1	2	3 (12.0)
Efficacy on pyuria	13 (52.0)	8 (32.0)	4 (16.0)	Case total 25
Excellent	12 (48.0)		Overall effectiveness rate 22/25 (88.0%)	
Moderate	10 (40.0)			
Poor (or Failed)	3 (12.0)			

Table 5 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 classified by type of infection

Group		No. of cases	Clinical efficacy			Overall effectiveness rate (%)
			Excellent	Moderate	Poor	
Single infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2		2		100
	4th group (Lower UTI)	12	7	3	2	83.3
	Sub total	14	7	5	2	85.7
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2		2		100
	6th group (No catheter indwelt)	9	5	3	1	88.9
	Sub total	11	5	5	1	90.9
Total		25	12	10	3	88.0

Table 6 Clinical efficacy of BAY o 9867 classified by daily doses

Daily dose		Excellent	Moderate	Poor	Efficacy
Uncomplicated UTI	100mg × 2	3			3/3
	100mg × 3	1			1/1
	200mg × 2	2			2/2
Complicated UTI	100mg × 2	1			1/1
	100mg × 3	2			2/2
	200mg × 2	6	5	2	11/13 (84.6%)
	200mg × 3	3	5	1	8/9 (88.9%)

(Criteria by the committee of UTI)

下, *P. aeruginosa* (9株) で 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下, *K. pneumoniae* (3株), *E. aerogenes* (3株), *M. morgani* (2株), *E. cloacae* (2株) では, *E. cloacae* 1株が 25  $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* 1株が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と大きな MIC を示す株もみられたが, この2株以外はすべて 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布していた。また, *A. faecalis* 2株中, 1株は 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の株であった。PPA は, すべて 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布していた (Table 7, 8)。

#### IV. 副作用

BAY o 9867 服用に起因する自・他覚的な副作用は 1 例もみられなかった。

本剤投与前後に, 7例について血液像, 肝腎機能検査を行ったが, 薬剤の影響と考えられる異常値は認められなかった (Table 9)。

#### V. 考 按

BAY o 9867 は既存の合成抗菌剤の中では最もすぐれた抗菌力を有する薬剤<sup>1)</sup>であり, 単純性尿路感染症の主役菌の *E. coli* は勿論のこと, 今まで経口化学療法剤で

は満足すべき臨床効果を期待できなかった *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 感染症に対しても十分な成績が望めることから, 泌尿器科領域の各種尿路感染症に使用した。

臨床効果については, 単純性尿路感染症 (膀胱炎 4 例, 腎盂腎炎 2 例) で全例著効を示したが, この成績は当然と言える。

複雑性尿路感染症では, 25 例中, 著効 12 例, 有効 10 例, 無効 3 例の有効率 88% で, これは全国諸機関<sup>1)</sup>からの有効率 78.5% に比べて高い成績であった。この原因はわれわれの対象例には, 留置カテーテル例が 2 例しか含まれていなかったことにもよると考えるが, しかしこの 2 例 (混合・留置カテーテル症例) の分離菌の MIC (*M. morgani* : 0.025, < 0.025, *P. aeruginosa* : 0.1, 0.78, *E. faecalis* : 1.56, *P. rettgeri* : 0.05  $\mu\text{g/ml}$ ) は極めて小さく, ともに有効例であった。留置カテーテル例においても適正な症例を選択するならば, かなりの効果が期待できると考える。

投与量別の効果については, 症例数の多かった 200 mg

Table 7 Bacteriological response to BAY o 9867

	Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
Uncomplicated UTI	<i>E. coli</i>	5	5	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	Total	6	6	
Complicated UTI	<i>S. epidermidis</i>	1	1	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	3	3	
	<i>E. faecalis</i>	9	6	3
	<i>E. coli</i>	4	4	
	<i>C. freundii</i>	1	1	
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2	1
	<i>E. aerogenes</i>	3	3	
	<i>E. cloacae</i>	2	2	
	<i>M. morgani</i>	2	2	
	<i>P. rettgeri</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	9	8	1
	<i>P. putida</i>	1	1	
	<i>A. faecalis</i>	2	1	1
	Total	41	35 (85.4%)	6

\* : regardless of bacterial count

Strains\* appearing after BAY o 9867 treatment

Complicated UTI	<i>S. haemolyticus</i>	1
	<i>S. epidermidis</i>	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>E. agglomerans</i>	1

\* : regardless of bacterial count

Table 8 Susceptibility of clinical isolates to BAY o 9867 and PPA

Organisms		No. of strains	Drugs	MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^6$ cells/ml											
				$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	$\geq 50$
Uncomplicated UTI	<i>E. coli</i>	3	BAY	3											
			PPA					1	2						
Complicated UTI	<i>Staphylococcus sp.</i>	4	BAY			1	1	2							
			PPA									1	1	2	
	<i>E. faecalis</i>	9	BAY							8	1				
			PPA												9
	<i>E. coli</i>	4	BAY	3	1										
			PPA						1	3					
	<i>C. freundii</i>	1	BAY		1										
			PPA									1			
	<i>K. pneumoniae</i>	3	BAY		1	1								1	
			PPA							2					1
	<i>E. cloacae</i>	2	BAY	1											1
			PPA							1					1
	<i>E. aerogenes</i>	3	BAY		2	1									
			PPA						1	2					
	<i>M. morgani</i>	2	BAY	2											
			PPA						2						
	<i>P. rettgeri</i>	1	BAY		1										
			PPA									1			
<i>P. aeruginosa</i>	9	BAY			3	1	4	1							
		PPA									4	2	2	1	
<i>P. putida</i>	1	BAY					1								
		PPA										1			
<i>A. faecalis</i>	2	BAY					1							1	
		PPA										1		1	

×2/日投与群は13例中、著効6例、有効5例、無効2例で有効率は84.6%、200 mg ×3/日投与群は9例中、著効3例、有効5例、無効1例で88.9%と両群に差はみられなかった。しかし、それは200 mg ×2/日投与群に単独感染例（主に第4群）、200 mg ×3/日投与群に混合感染例（主に第6群）が多く使用されており、それを考えればこの結果から、単独感染例には200 mg ×2/日投与、混合感染例には200 mg ×3/日投与が、投与量の目安になると考える。副作用については何ら憂慮すべきものはみられなかった。

以上より、泌尿器科領域の尿路感染症における BAY

o 9867 の有効性、安全性ならびに有用性が確認された。

#### 文 献

- 1) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム I。BAY o 9867 (Ciprofloxacin)、岡山、1984
- 2) ZEILER H. J.; K. GROHE: The *in vitro* and *in vivo* activity of ciprofloxacin Eur. J. Clin. Microbiol., 3: 339~343, 1984
- 3) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

Table 9 Laboratory findings of BAY o 9867

	Case No.	RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	
Uncomplicated UTI	2	B	426	14.1	42.1	9800	26	21	6.9	12.0	0.8
		A	419	14.0	41.3	5200	22	22	5.8	11.0	0.9
Complicated UTI	8	B	516	15.5	48.2	9300	/	/	/	/	/
		A	508	14.9	46.2	6000	/	/	/	/	/
	9	B	437	15.3	43.9	7400	29	16	6.3	12.0	0.9
		A	452	15.8	44.0	6100	32	21	5.4	12.0	1.0
	13	B	/	/	/	/	19	19	6.5	12.0	0.9
		A	/	/	/	/	21	16	6.2	11.0	0.8
	14	B	456	15.1	44.5	4900	29	26	6.1	14.0	0.9
		A	469	16.2	45.4	6200	26	28	5.3	13.0	1.0
	22	B	365	13.1	37.2	6100	52	45	10.2	22.0	1.5
		A	352	12.8	36.6	5900	49	42	11.3	/	/
	25	B	456	14.4	42.1	6900	37	39	5.6	29.0	1.4
		A	451	15.1	43.0	6200	30	46	6.0	32.0	1.5

B : Before treatment

A : After treatment

## CLINICAL EFFICACY OF BAY o 9867 ON URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUO FUJIMURA, KENZO UEMA, MOTOAKI ODACHI and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

(Director: prof. KAZUO KUROKAWA)

Clinical efficacy of BAY o 9867, a new quinoline carboxylic acid, was investigated to 31 patients with urinary tract infections at the department of urology in Tokushima University.

The drug was orally administered at daily doses of 200mg ~ 600mg for 3 ~ 14 days and following results were obtained:

1. The clinical effect in 6 uncomplicated urinary tract infections was excellent in all cases. The clinical effect in 25 chronic complicated urinary tract infections was excellent in 12 cases, moderate in 10 cases and poor in 3 cases, and the effectiveness rate was 88.0%.

2. Bacteriologically, 41 out of 47 strains isolated from urine were eradicated, and the eradication rate was 87.2%.

3. No subjective or objective adverse reactions were observed.