

複雑性尿路感染症に対する 6315-S (Flomoxef) の臨床評価  
—Latomoxef を対照とした二重盲検比較試験—

熊澤浄一\*・松本哲朗\*

九州大学医学部泌尿器科学教室

熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

折笠精一

東北大学医学部泌尿器科学教室

新島端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

河村信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

名出頼男

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

西浦常雄・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

河田幸道

福井医科大学泌尿器科学教室

石神襲次・守殿貞夫・荒川創一\*

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森弘之・公文裕巳\*

岡山大学医学部泌尿器科学教室

仁平寛巳・中野 博\*

広島大学医学部泌尿器科学教室

黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

坂本公孝

福岡大学医学部泌尿器科学教室

真崎善二郎・中牟田誠一\*

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

石澤靖之

宮崎医科大学泌尿器科学教室

大井好忠\*

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

永山在明\*

佐賀医科大学微生物学教室

中島光好\*

浜松医科大学薬理学教室

(\*: 効果判定委員会メンバー)

複雑性尿路感染症に対する 6315-S (Flomoxef) の有効性、安全性および有用性を検討する目的で、LMOX を対照薬として二重盲検比較試験を行ない、以下の結果を得た。なお、6315-S は *Pseudomonas* 属に対しては耐性であることが基礎研究により明らかにされているため、*Pseudomonas* 属の検出されたものを除いた 6315-S 投与群 88 例、LMOX 投与群 112 例について有効性、有用性を検討した。

1) 総合臨床効果、有用性判定で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2) 疾患病態群別、カテーテル留置の有無別および分離菌別の総合有効率、ならびに膿尿に対する効果においても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。しかし、細菌尿に対する効果を分離菌別に検討した結果、*Staphylococcus* 属の陰性化率において 6315-S 投与群の方が LMOX 投与群より有意にすぐれた成績であった。

3) 細菌学的検討では、6315-S 投与群においてグラム陽性菌の消失率は LMOX 投与群に比して有意に高く、中でも *E. faecalis* の菌消失率が優れていた。グラム陰性菌では両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) MIC と細菌学的効果では、6315-S 投与群では 12.5  $\mu$ g/ml 以下のものは、1 例を除き、全て菌消失したが、それ以上になると徐々に消失率は低くなり MIC と菌消失率はよく相関していた。

5) 副作用の発現頻度は 6315-S 投与群 2.4% (4/167 例)、LMOX 投与群 0.6% (1/169 例) で、臨床検査値異常の発現頻度はそれぞれ 3.5% (5/141 例)、6.8% (10/147 例) であり、いずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められず、また、重篤な副作用は認められなかった。

以上より、6315-S は *Pseudomonas* 属を除く細菌に対して広く有効であり、複雑性尿路感染症に対しては LMOX と同様、有用性の高い薬剤であると考えられた。

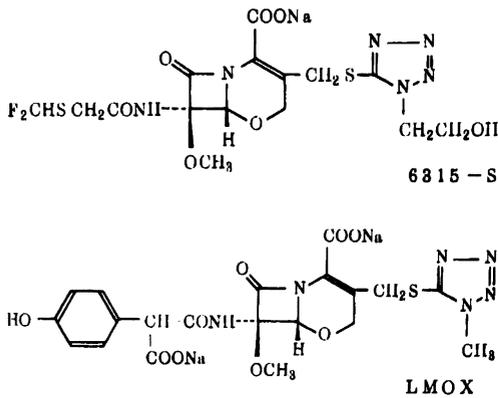
6315-S (Flomoxef: FMOX) は塩野義製薬研究所で合成、スクリーニングされた新しい注射用オキサセフェム系抗生物質で、Latamoxef (以下、LMOX と略す) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有し (Fig. 1)、グラム陰性菌に対しては、緑膿菌を除いて LMOX とほぼ同等の抗菌力を有し、グラム陽性菌に対しては Cefazolin (以下、CEZ) とほぼ同等で、しかも CEZ 耐性黄色ブドウ球菌にも強い抗菌力を有している。嫌気性菌に対しても *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* をはじめとし、グラム陽性および陰性菌に抗菌力を有している。さらに、Cephalosporinase 型の一部

を除き、ほとんどの型の  $\beta$ -lactamase にきわめて安定で、最小発育阻止濃度 (MIC) で強い殺菌力を示す。本剤の点滴静注時の半減期は 50~60 分で、尿中に投与後 4 時間以内に大部分が排泄され、12 時間以内に 80~90% が排泄されることが知られている<sup>1)</sup>。

本剤については、すでに広範囲の一般臨床試験が行なわれ、有効性、安全性が確認されており、その成績では、複雑性尿路感染症に対して、1 回 0.5 g, 1 日 2 回投与で 108 例中 59.3%, 1 回 1 g, 1 日 2 回投与で 144 例中 56.3% の有効率を示している<sup>1)</sup>。

このような特性を有する 6315-S の有効性、安全性

Fig.1 Chemical structure of 6315-S &amp; LMOX



および有用性を LMOX を対照薬として、二重盲検により比較検討したので報告する。なお、LMOX を対照薬として選定した理由は、6315-S がオキサセフェム系抗生物質として LMOX より誘導されたものであり、化学構造および特性が LMOX に最も近いこと、また、LMOX はすでに市販されており、泌尿器科領域においても有効性、安全性の評価が確立していることより、対照薬として適していると考えられたからである。

本試験は札幌医科大学、東北大学、東京大学、東京慈恵会医科大学、東海大学、藤田学園保健衛生大学、岐阜大学、福井医科大学、神戸大学、岡山大学、広島大学、徳島大学、福岡大学、佐賀医科大学、久留米大学、宮崎医科大学、鹿児島大学および九州大学の各泌尿器科とその関連施設の共同研究であり、参加施設名と参加医師名は Table 1 に示した。

## 1. 試験方法

### 1. 試験期間および対象

試験期間は 1984 年 11 月より 1985 年 4 月までであった。対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者で、16 歳以上の男女、投薬前の尿中白血球 5 個/hpf 以上および尿中細菌数  $10^4$  個/ml 以上のものとし、原則として入院患者とした。なお、次の項目のいずれかに該当する症例は原則として投薬を避けることとした。

1) セフェム系またはペニシリン系抗生物質にアレルギー既往歴を有するもの、および本試験開始前の皮内反応試験で陽性となったもの。

2) 重篤な肝・腎機能障害を有するもの、およびフロセמידなどの利尿剤の併用を必要とするもの。

3) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験の遂行または効果の判定が困難なもの。

4) 本試験開始前の尿培養の結果、*Pseudomonas* 属の検出されたもの。

5) 本試験開始直前に 6315-S または LMOX が投薬されたもの。

6) 妊婦および授乳中の婦人。

7) その他、主治医が不適当と認めたもの。

### 2. 使用薬剤および割付け

試験に用いた薬剤は下記の 2 薬剤である。

被験薬剤：6315-S 1g (力価)/バイアル

対照薬剤：LMOX 1g (力価)/バイアル

薬剤名を「15 MOX-U」と称し、外観上全く識別不能な状態とし、1 症例分 11 バイアル (投薬用 5 日分 10 バイアル、保存用 1 バイアル) と該当する皮内反応検査薬をとともに 1 箱に収め、厳封した。4 症例分を 1 組とし、コントローラーにより各組ごとに被験薬剤と対照薬剤が同数になるように無作為に割付けられ、各施設は番号順に投薬することとした。

コントローラーは中島光好が担当し、Key code の保管、溶解前の両薬剤の識別不能性、無作為割付け、両薬剤の力価の公平性、Key code の開封および統計処理の公平性などに対する保証に当たった。

薬剤の割付け後、コントローラーが両薬剤を無作為に抽出し、京都薬科大学微生物学教室に依頼して、投薬前後に含量試験を実施した。

### 3. 用法・用量、投与期間

投与量は被験薬、対照薬ともに 1 回 1g、1 日 2 回 (2g/日) とした。これは LMOX の常用使用量が 1 回 1g、1 日 2 回投与であること、同系薬剤である 6315-S も先に実施された一般臨床試験で今回対象とした複雑性尿路感染症に対して、1 回 1g、1 日 2 回投与の症例数が最も多く、有効率が 56.3%、細菌学的効果が 77.4% の菌消失率を示したこと、さらに副作用発現率は 1.6% であり、有効性、安全性が期待されることによった。薬剤は 1 回 1 バイアルを生理食塩液 250 ml に溶解し、約 60 分間かけて点滴静注することとし、1 日 2 回連続 5 日間投与した。

なお、重篤な副作用、検査値異常の出現、症状・所見の増悪および患者条件に抵触することが投薬開始後判明した場合などは、主治医の判断により中止することとした。また、臨床効果や副作用に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用および処置は避けることとした。

### 4. 観察項目および観察日

原則として UTI 薬効評価基準第 2 版<sup>2)</sup> および同補遺<sup>3)</sup> に準拠して観察することとした。投薬開始時と投薬終了後に尿検査、尿細菌学的検査を実施した。原則とし

Table 1 Institutes and doctors attended to the study

Institute	Department	Doctor
Sapporo Medical College	Urology	SATORU OKAYAMA, MABAFUMI MIYAKE, YOSHIAKI KUMAMOTO
Sakata City Hospital	Urology	AKIRA NISHIO
Tohoku University School of Medicine	Urology	SENJI UOJII, SEIICHI ONIKABA
Hachinohe Municipal Hospital	Urology	IKUO MAEJIMA, YASUYOSHI SUZUKI
Tohoku Rosai Hospital	Urology	ISAO NUMATA, YASUO FUKUSHI
Okachi Central Hospital	Urology	SHIZUICHI KAGEYAMA
Mizusawa Municipal Hospital	Urology	HIROO ISHIKAWA
Keennuma General Hospital	Urology	TAIRIKU IGARI
Furukawa City Hospital	Urology	KEIJI SUGAWARA
Sendai Social Insurance Hospital	Urology	YUTAKA CHIBA, MABAKAZU KATO
Tohoku Rosai Hospital	Urology	TETSUTANO OHNUMA, NORUMICHI NAKANO
Yamagata Prefectural Central Hospital	Urology	HIROAKI KATO
Iwaki Municipal General Hospital	Urology	MITSUO TAKEUCHI
Fukushima Rosai Hospital	Urology	RYUICHI CHIBA
Shirakawa Kosei General Hospital	Urology	MOTOMASA ARAI
Oyama Municipal Hospital	Urology	KAZUYA HARADA
Faculty of Medicine, University of Tokyo	Urology	TAKASHI TOMINAGA, HIROICHI KISHI, TADAO NIJIMA
Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital	Urology	JUNJI YUGE
Tokyo Kyosai Hospital	Urology	ISAO SAITO
The Jikei University School of Medicine	Urology	SYOICHI ONODERA, HIROKAZU GOTO, HIROSHI KIYOTA TOYOHEI MACHIDA
Tokai University School of Medicine	Urology	KEISHI OKADA, NAOKI IKEDA, NOBUO KAWAMURA MASAOKI OHKOSHI
Fujita Gakuen University, School of Medicine	Urology	TADASHI OGAWA, YORIO NAIDE
Hirataku Municipal Hospital	Urology	HIDEKI TAMAI, KEIZO SUZUKI
Gifu University, School of Medicine	Urology	MANABU KURIYAMA, YOSHIIITO BAN, TSUNEO NISHIURA
Takayama Red Cross Hospital	Urology	YOSHINORI FUJIMOTO
Fukui Medical School	Urology	YUSUKE KANIMOTO, YUKIMICHI KAWADA
Kobe University School of Medicine	Urology	GAKU KAWABATA, AKIRA FUJII, SADAO KAMIDONO, JOJI ISHIGAMI
Niki Municipal Hospital	Urology	KEIICHI UMEZU
Hara Genitourinary Hospital	Urology	TAKEHIRO IZUMI, SHINJI HARA
Kobe National Hospital	Urology	SOICHI ARAKAWA
Okayama University, School of Medicine	Urology	AKIHIRO MIZUNO, HIROMI KUMON, HIROYUKI OJMORI
Kawasaki Medical School	Urology	HIDEO UEDA, MASAMICHI AMANO, HIROYOSHI TANAKA
Kawasaki Hospital of Kawasaki Medical School	Urology	MOTOYOSHI TAKADA
Okayama Red Cross Hospital	Urology	ATSUSHI KONDO, KATSUYOSHI KONDO
Kasaoka Municipal Hospital	Urology	HITOSHI TAKAMOTO
Tsuyama Central Hospital	Urology	TERUAKI AKAEDA
Kobe West Municipal Hospital	Urology	HIDEO KAMATA
Okayama Municipal Hospital	Urology	KATSUICHI NANBA
Hiroshima University, School of Medicine	Urology	TORU SUMII, HIROSHI NAKANO, HIROMI NISHIRA
Matsuyama Red Cross Hospital	Urology	TSUNEO SHIRAIISHI
Kagawa Medical College	Urology	ISAO KOBAYASHI, MABAO TAKENAKA
Tokushima University, School of Medicine	Urology	KENZO UEMA, MOTOAKI ODACHI, KAZUO KUROKAWA
Takamatsu Red Cross Hospital	Urology	AKIO IMAGAWA
Faculty of Medicine, Kyushu University	Urology	TETSURO MATSUMOTO, MABARI MINODA, JOICHI KUMAZAWA
National Fukuoka Central Hospital	Urology	KAZUHIRO YOSHIMINE, ICHIKIRO MORITA, KOZO HIRATA
Sanshinkai Hara Hospital	Urology	YASUHIITO FUJIBAWA, HAJIME NAKASU, SANSHIN HARA
Kyushu Kosei Nenkin Hospital	Urology	TETSUO YASUMASU, TETSUO OMOTO
Kitakyushu City Kokura Hospital	Urology	SADAMU ANDO
Kitakyushu City Wakamatsu Hospital	Urology	TAKUYA AMANO
Shinnittetsu Yahata Hospital	Urology	HARUKA HIRANO, HIROYUKI NAGAYOSHI
Saiseikai Yahata Hospital	Urology	SHINICHI SATO
Kyushu Rosai Hospital	Urology	KENJI ITO
Hiroshima Red Cross Hospital	Urology	NORIYOSHI MIYAZAKI, HIROSHI HIRATA
Miyazaki Prefectural Hospital	Urology	HIROSHI YAMASHITA, KUNIHICO MINODA
Faculty of Medicine, Fukuoka University	Urology	KAZUHIRO OSHIMA, KIMITAKA SAKAMOTO
Saga Medical School	Urology	SEIICHI NAKAMUTA, ATSUSHI IGUCHI, ZENJIRO MASAKI
Miyazaki Medical College	Urology	YUKIO OBADA, NORUYUKI ISHIZAWA
Kurume University, School of Medicine	Urology	SHOGO UEDA, KOSAKU ETO
Fukuoka Saiseikai Hospital	Urology	AKIRA FUKUYAMA
Kurume National Hospital	Urology	TBUTOMU OKABE
Kurume First Hospital	Urology	TAKURO YAMASHITA
Ohmuta City Hospital	Urology	YOICHI MATSUDA
Faculty of Medicine, Kagoshima University	Urology	MOTOSHI KAWAHARA, TOSHIHIRO GOTO, TAKASHI KAWABATA YOSHITADA OHI
Saga Prefectural Hospital	Urology	ICHIRO YANABE, SHINICHI NAGATA

Fig. 2 Analog scale for estimation of usefulness of the drug

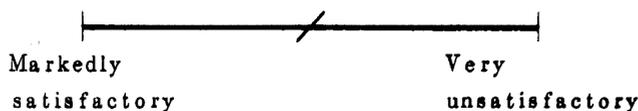


Table 2 Contents of test drugs

	6315-S	LMOX
Before	99.8 %	99.1 %
After	99.3 %	99.5 %

(Average of 3 vials)

て、各施設においてDip slide法（バクチェック：シオノギ製薬）にて細菌数を測定し、菌種の同定およびMICの測定は佐賀医科大学微生物学教室（主任：永山在明教授）で一括して行なった。

また、一般臨床検査は投薬開始前（2日以内）と終了後2日以内に行ない、副作用の観察、体温測定などの観察も同時に行なった。

#### 5. 臨床効果および有用性判定

##### 1) 委員会判定

効果判定委員会を下記の委員により構成し、試験終了後、Key code 開封前に全症例の調査表を確認し、UTI薬効評価基準第2版および同補遺に準拠して総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果の判定を行なった。

効果判定委員会メンバー：熊澤浄一（研究代表者）、中島光好（コントローラー）、永山在明（細菌学的検討者）、荒川創一、公文裕巳、中野 博、中牟田誠一、大井好忠、松本哲朗

##### 2) 主治医判定

自覚症状および尿所見の改善度を指標とし、5日目（または投薬終了時）に主治医の判断により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階または「不明」と判定した。また、投薬終了時に治療効果と副作用を考慮して、薬剤の有用性を評価し、Analog scale (Fig. 2) 上に判定した。

##### 6. 解析対象例の検討

試験終了後、Key codeの開封前に個々の症例の有効性および安全性、それぞれの採否について、コントローラー

を含めた効果判定委員会で協議し、解析対象例を決定した。

以下の項目に該当するものは除外または脱落とした。

- 1) 対象患者の条件に抵触するもの
- 2) 副作用、症状不変などの理由で試験を中止したもの
- 3) 試験薬剤の投薬方法が規定に著しく違反したもの
- 4) 併用薬剤の規定に著しく違反したもの
- 5) データの欠損が著しいもの
- 6) その他効果判定委員会で除外・脱落と決定したもの
7. Key codeの開封

試験終了後、研究参加者全員の立合いのもと、除外・脱落などの症例の取扱いおよび臨床効果、副作用、臨床検査値などの判定について異議のないことを確認した後、Key codeを開封した。

##### 8. 解析方法

解析項目についてはKey code開封前にコントローラーを含めた判定委員会で協議し、検定法はデータの内容に即し、 $\chi^2$ 検定、直接確率計算法、Wilcoxonの順位和検定を用い、有意水準は両側5%とした。

## II. 試験成績

### 1. 検討薬剤の力価検定

コントローラーにより、試験開始前に無作為に抽出された各薬剤1バイアル中の含量は1g（力価）に対して、それぞれ6315-S 99.8%、LMOX 99.1%であり、試験終了後の含量は6315-S 99.3%、LMOX 99.5%で両薬剤とも基準に合致するものであった（Table 2）。

### 2. 検討症例数

薬剤を投与された総症例数は339例で、6315-S投

Table 3 Number of cases studied

	6315-S	LMOX	Statistical test
Total No of cases	170	169	—
No of cases excluded	36	32	NS
No of cases dropt out	9	2	$\chi^2 = 5.072$
No of cases evaluated for clinical efficacy	125	135	$p = 0.079$
No of cases evaluated for side effects	167	169	—

Table 4 Reasons for exclusion

Reason	6315-S	LMOX
Bacteriuria less than $10^4$ cfu/ml	15	14
Infection with fungi	6	8
Diseases out of object	6	4
Pyuria less than 5 cells/hpf	2	2
Bacteriuria and pyuria negative	1	1
Violation of examination procedure	4	3
Administered to the same patient	2	0
Total	36	32

与群 170 例, LMOX 投与群 169 例であった。このうち除外および脱落の症例が 6315-S 投与群 45 例, LMOX 投与群 34 例の計 79 例であり, 効果判定可能症例は 6315-S 投与群 125 例, LMOX 投与群 135 例の計 260 例であった。これらの除外・脱落例の分布について, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。また, 副作用判定可能症例は 6315-S 投与群 167 例, LMOX 投与群 169 例計 336 例であった (Table 3)。臨床検査値に及ぼす影響は, 投与開始前および終了後のそれぞれ 2 日以内に検査が実施された 6315-S 投与群 141 例, LMOX 投与群 147 例を対象として検討した。

除外症例の理由を Table 4 に示したが, 主に投与前の菌数不足や真菌検出症例であった。

また, 脱落症例の理由を Table 5 に示した。

副作用の評価対象より除外した症例が 3 例あり, その理由は人工透析中の患者 1 例と同一症例に 2 回投薬がな

されたもの 2 例であった。

### 3. 背景因子

細菌学的基礎研究において 6315-S は *Pseudomonas* 属に対して有効性は期待できないため, プロトコール上 *Pseudomonas* 属の検出された症例には投与を避けることとした。しかしながら, 本試験には 60 症例より *Pseudomonas* 属が分離され, しかも, 6315-S 投与群 37 例, LMOX 投与群 23 例と有意に 6315-S 投与群に多く分布した (Table 6)。

したがって, *Pseudomonas* 属を含む全症例での解析は不適当と考えられ, *Pseudomonas* 属\*の分離された症例を除いた 6315-S 投与群 88 例, LMOX 投与群 112 例について, 有効性および有用性を比較検討することとした。[\*: 本試験では便宜上, *Xanthomonas maltophilia* 2 株 (6315-S 投与群 1 株, LMOX 投与群 1 株) を *Pseudomonas* 属に含めて集計した。]

Table 5 Reasons for dropout

Reason	6315-S	LMOX
Violation of dosing method	1	1
Discontinuation due to side effect	2	0
Discontinuation due to other reason	2	1
Concomitant chemotherapy	2	0
Pyuria was unknown at post evaluation	1	0
No examination at post evaluation	1	0
Total	9	2

Table 6 Background characteristics

Characteristics	6315-S	LMOX	Statistical test
Total	125	135	—
Isolates	Pseudomonas spp.	37	23
	Other organism	88	112
			p = 0.019 *

これらの症例の背景については性と体重を除く、年齢、感染部位、基礎疾患、感染病態群、カテーテル留置の有無等の分布に両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 7)。

また、試験開始前の分離菌の分布にも両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 8)。

性別では 6315-S 投与群に女性が多く、LMOX 投与群に男性が多く分布した。また、体重分布は 6315-S 投与群に 34~39 kg および 40~49 kg の比較的体重の軽い層が多く、50~59 kg および 60~69 kg の比較的体重の重い層が LMOX 投与群の方に多く分布していた。性差と体重は関連しており、6315-S 投与群に女性が多く分布したことが体重の比較的軽い層が多く分布したことにも反映していると考えられた。また、薬剤群別の解析に先立ち、性、体重について全体の有効率を比較してみると、男性で 65.8%、女性で 81.0% であり、両者に有意差は認められなかった (Table 9)。

また、体重では 39 kg 以下で 46.7%、40~49 kg で 78.3%、50~59 kg で 66.2%、60 kg 以上で 75.9% の有効率を示したが、いずれも有意差は認められなかった

(Table 10)。

また、性と体重およびそれらの交互作用を考慮したロジスティック回帰分析でもそれらの有意な寄与は認められなかった (Table 11)。

以上のように、6315-S 投与群と LMOX 投与群においては性および体重の分布に有意な偏りが認められたが、尿路感染症の治療の難易に影響しやすい基礎疾患の種類、カテーテル留置の有無、起炎菌の分布などには偏りは認められず、両群とも以下の解析を行なうに当って、十分に均質の集団と考えられた。

次に分離菌に対する MIC について検討したが、6315-S 投与群と LMOX 投与群における 6315-S の MIC の分布 (A : B) および LMOX の MIC の分布 (C : D) にそれぞれ有意差はなく、両群の感受性に偏りは認められなかった。

なお、実際に投薬の行なわれた薬剤についての MIC 分布では、6315-S 投与群における 6315-S の MIC (A) と LMOX 投与群における LMOX の MIC (D) を比較すると、6315-S の方が有意に MIC が小さかった (Fig. 3)。これは MIC が 100~200  $\mu$ g/ml の部分で

Table 7 Background characteristics

— excluded *Pseudomonas* cases —

Characteristics		6815-S	LMOX	Statistical test
Sex	Male	62	96	$p = 0.014^*$
	Female	26	16	
Age	16~19	0	1	NS $Z = 0.200$ $p = 0.841$
	20~29	3	3	
	30~39	4	2	
	40~49	6	6	
	50~59	10	18	
	60~69	20	27	
	70~79	32	41	
	80~92	13	14	
Body weight (kg)	34~39	9	6	$Z = -2.000^*$ $p = 0.045$
	40~49	25	21	
	50~59	29	45	
	60~69	19	31	
	Unknown	3	4	
Diagnosis	Complicated pyelonephritis	24	30	NS
	Complicated cystitis	64	82	$p = 1.000$
Underlying condition	Urinary obstruction	6	9	NS
	Calculus or tumor	41	50	$\chi^2 = 2.131$
	Benign prostatic hypertrophy	22	36	df = 3
	Others	19	17	$p = 0.546$
Type of infection	Group 1	17	25	NS $\chi^2 = 2.684$ df = 5 $p = 0.749$
	Group 2	12	10	
	Group 3	12	14	
	Group 4	15	26	
	Group 5	15	20	
	Group 6	17	17	
Catheter	Indwelt	32	45	NS
	Not indwelt	56	67	$p = 0.661$
Infection	Monomicrobial infection	56	75	NS
	Polymicrobial infection	32	37	$p = 0.655$

Table 8 Organisms isolated from urine

— excluded *Pseudomonas* cases —

	Organism	6815-S	LMOX	Statistical test
GPC	<i>Staphylococcus</i> spp.	16	17	NS $\chi^2 = 8.595$ df = 10 p = 0.571
	<i>Streptococcus</i> spp.	3	3	
	<i>E. faecalis</i>	24	37	
GNR	<i>E. coli</i>	32	27	
	<i>Citrobacter</i> spp.	6	7	
	<i>Klebsiella</i> spp.	5	13	
	<i>Enterobacter</i> spp.	7	8	
	<i>Serratia</i> spp.	21	19	
	<i>Proteus</i> spp.	3	7	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	5	9	
	Other GNR	4	9	
	Total	126	156	—

Table 9 Relation between sex and overall clinical efficacy

— excluded *Pseudomonas* cases —

Sex	Excellent	Moderate	Poor	Total	Excellent + Moderate	Statistical test
Male	36	68	54	158	65.8%	Distribution NS: Z = 1.823 p = 0.068 Excel. + Mod. NS: p = 0.063
Female	13	21	8	42	81.0%	

Table 10 Relation between body weight and overall clinical efficacy

— excluded *Pseudomonas* cases —

Body weight	Excellent	Moderate	Poor	Total	Excellent + Moderate	Statistical test
kg ~ 39	2	5	8	15	46.7%	Distribution NS $\chi^2 = 6.062$ df = 3 p = 0.109 Excel. + Mod. NS $\chi^2 = 6.879$ df = 3 p = 0.076
40 ~ 49	13	23	10	46	78.3%	
50 ~ 59	17	32	25	74	66.2%	
60 ~	17	27	14	58	75.9%	
Total	49	87	57	193	70.5%	—

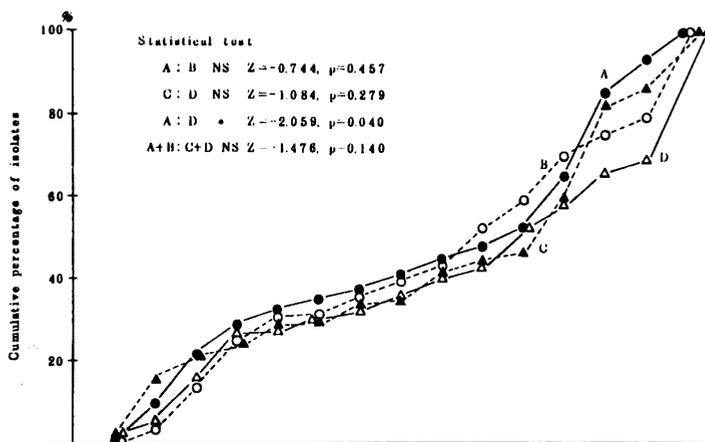
(excluding 7 cases whose body weights were not measured)

Table 11 Result of logistic regression analysis

variable	regression coefficients	standard errors	normal deviates	significance probability
Sex	0.283	0.188	1.510	0.181
BW*	-0.934	0.189	-1.763	0.078
Sex×BW(linear)	0.100	0.096	1.038	0.299
Sex×BW(quadratic)	-0.077	0.169	-0.455	0.650
Sex×BW(cubic)	-0.047	0.059	-0.785	0.432

\* Body Weight

Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates



Antibiotics used for MIC measurement	Drug administered	MIC (μg/ml, inoculum size: 10 <sup>8</sup> cells/ml)														Total	
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.89	0.78	1.56	8.18	6.25	12.5	25	50	100	200		>200
6815-S	6815-S (●-●: A)	0	10	18	7	4	8	2	4	4	3	5	18	22	8	7	106
	LMOX (▲-▲: B)	2	17	9	8	5	1	5	2	9	8	8	17	28	5	18	127
LMOX	6815-S (○-○: C)	0	8	11	12	6	1	4	5	4	9	7	11	6	4	22	106
	LMOX (△-△: D)	3	4	13	12	3	4	2	4	7	3	11	8	9	4	40	127

6815-Sに、200 μg/ml以上の部分でLMOXに多く起炎菌が分布し、グラム陽性菌、特に *Enterococcus faecalis* に対する薬剤自体の抗菌力を反映したものと考えられた。

4. 臨床効果

薬効評価条件を満足した200例(6815-S投与群88例、LMOX投与群112例)について総合臨床効果、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果および細菌学的効果について委員会判定を行なった。

1) 総合臨床効果

6815-S投与群では著効23例、有効37例、無効28

例で有効率68.2%であり、LMOX投与群では著効26例、有効52例、無効34例で有効率69.6%であり、両薬剤群間において有意差は認められなかった (Table 12)。

次に疾患病態群別に解析した結果、単独菌感染症例における有効率は6815-S投与群が73.2%、LMOX投与群が77.3%であり、両薬剤群間に有意差は認められず、第1群(カテーテル留置症例)、第2群(前立腺術後感染症)、第3群(その他の上部尿路感染症)および第4群(その他の下部尿路感染症)のいずれについても両薬剤群間に有意差は認められなかった。複数菌感染症例に

Table 12 Overall clinical efficacy

— excluded *Pseudomonas cases*

Bacteriuria		Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
		Drug				
Eliminated	6815-S	28	8	19	50 (56.5%)	
	LMOX	26	15	25	66 (58.9%)	
Decreased	6815-S	0	0	1	1 (1.1%)	
	LMOX	1	1	2	4 (3.6%)	
Replaced	6815-S	4	5	15	24 (27.8%)	
	LMOX	6	2	10	18 (16.1%)	
Unchanged	6815-S	2	1	10	13 (14.8%)	
	LMOX	4	8	17	24 (21.4%)	
Efficacy on pyuria		6815-S	29 (38.0%)	14 (15.9%)	45 (51.1%)	88
		LMOX	37 (38.0%)	21 (18.8%)	64 (48.2%)	112
			Overall effectiveness rate		Statistical test	
Excellent	6815-S	28 (26.1%)	6815-S: 60/88 (68.2%)		N.S	
	LMOX	26 (23.2%)				
Moderate	6815-S	37 (42.0%)	LMOX: 78/112 (69.6%)		p=0.878	
	LMOX	52 (46.4%)				
Poor	6815-S	28 (31.8%)				
	LMOX	34 (30.4%)				

においても、6315-S 投与群の有効率は 59.4%、LMOX 投与群は 54.1% であり、両薬剤群間の有効率に有意差は認められず、第 5 群（複数菌感染、カテーテル留置症例）、第 6 群（複数菌感染、カテーテル非留置症例）ともに両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 13)。

カテーテル留置・非留置に別けて総合臨床効果を比較検討してみると、カテーテル留置症例では 6315-S 投与群の有効率は 65.6% で、LMOX 投与群は 55.6% であり、両薬剤群間に有意差は認められず、また、カテーテル非留置例でも 6315-S 投与群の有効率は 69.6%、LMOX 投与群は 79.1% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 13)。

分離菌別に検討してみると、グラム陽性菌に対する有効率は 6315-S 投与群が 65.1%、LMOX 投与群は 54.4%、グラム陰性菌に対してはそれぞれ 63.9%、72.7% であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 14)。

ついで、男女性別に有効率を比較してみると、男性では 6315-S 投与群は 62 例で有効率 64.5%、LMOX 投与群は 96 例、66.7% で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、女性でも、6315-S 投与群は 26 例、

76.9%、LMOX 投与群は 16 例、87.5% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 15)。

2) 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果は、6315-S 投与群では陰性化 50 例、減少 1 例、菌交代 24 例、不変 13 例で、陰性化と減少を合わせると 51 例 (58.0%) であった (Table 16)。

LMOX 投与群では陰性化 66 例、減少 4 例、菌交代 18 例、不変 24 例で陰性化と減少合わせて 70 例 (62.5%) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。疾患病態群別にみても、第 3 群と第 6 群に両薬剤群間の分布に差がみられたが、細菌尿に対する効果には、いずれの群にも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

分離菌別にみるとグラム陰性菌に対しては両薬剤群間に有意差は認められなかったが、*Staphylococcus* 属の陰性化+減少率は 6315-S 投与群 75.0%、LMOX 投与群 47.1% であり、6315-S 投与群の方が LMOX 投与群に比較して有意にすぐれた成績であった。また、グラム陽性菌についても 6315-S 投与群の方が有意にすぐれた成績であった (Table 17)。

3) 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果についてみると、6315-S 投与群で

Table 13 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (Shared rate)	Excellent	Moderate	Poor	Excellent + Moderate	Statistical test		
							Distribution	Excellent	Excellent + Moderate
Monomicrobial infection	Group 1	6815-S	5	7	5	70.6%	NS	NS	NS
		LMOX	4	18	8	68.0%	Z = -0.666 p = 0.505	p = 0.446	p = 1.000
	Group 2	6815-S	3	4	5	58.3%	NS	NS	NS
		LMOX	1	5	4	60.0%	Z = -0.320 p = 0.749	p = 0.594	p = 1.000
	Group 3	6815-S	2	8	2	83.3%	NS	NS	NS
		LMOX	5	8	1	92.9%	Z = 1.190 p = 0.234	p = 0.391	p = 0.680
	Group 4	6815-S	8	4	3	80.0%	NS	NS	NS
		LMOX	11	11	4	84.5%	Z = -0.382 p = 0.702	p = 0.523	p = 0.693
Subtotal	6815-S	18	23	15	78.2%	NS	NS	NS	
	LMOX	21	37	17	77.3%	Z = -0.025 p = 0.980	p = 0.700	p = 0.682	
Polymicrobial infection	Group 5	6815-S	2	7	6	60.0%	NS	NS	NS
		LMOX	1	7	12	40.0%	Z = -1.248 p = 0.212	p = 0.565	p = 0.215
	Group 6	6815-S	3	7	7	58.8%	NS	NS	NS
		LMOX	4	8	5	70.6%	Z = 0.705 p = 0.481	p = 1.000	p = 0.721
	Subtotal	6815-S	5	14	13	59.4%	NS	NS	NS
		LMOX	5	15	17	54.1%	Z = -0.446 p = 0.655	p = 1.000	p = 0.808
	Total	6815-S	23	37	28	68.2%	NS	NS	NS
		LMOX	26	52	34	69.6%	Z = -0.119 p = 0.905	p = 0.741	p = 0.878
Catheterized	6815-S	7	14	11	65.6%	NS	NS	NS	
	LMOX	5	20	20	55.6%	Z = -1.209 p = 0.227	p = 0.220	p = 0.481	
Non-catheterized	6815-S	16	23	17	69.6%	NS	NS	NS	
	LMOX	21	32	14	79.1%	Z = 0.889 p = 0.374	p = 0.844	p = 0.298	

— excluded Pseudomonas cases —

Table 14 Overall clinical efficacy classified by clinical isolates

-- excluded *Pseudomonas* cases --

Isolate	Drug	No of strains	Excellent	Moderate	Poor	Excellent + Moderate	Statistical test		
							Distribution	Excellent	Excellent + Moderate
<i>Staphylococcus</i> spp.	6815-S	16	5	7	4	75.0%	NS Z=-1.118 p=0.264	NS p=0.488	NS p=0.465
	LMOX	17	8	7	7	58.8%			
<i>Streptococcus</i> spp.	6815-S	8	0	8	0	100%	NS Z=1.000 p=0.317	NS p=1.000	NS p=1.000
	LMOX	8	1	2	0	100%			
<i>E. faecalis</i>	6815-S	24	5	8	11	54.2%	NS Z=-0.704 p=0.481	NS p=0.298	NS p=0.795
	LMOX	87	4	14	19	48.6%			
Subtotal	6815-S	48	10	18	15	65.1%	NS Z=-1.818 p=0.189	NS p=0.296	NS p=0.310
	LMOX	57	8	28	26	54.4%			
<i>E. coli</i>	6815-S	82	11	18	8	90.6%	NS Z=0.768 p=0.448	NS p=0.598	NS p=1.000
	LMOX	27	12	18	2	92.6%			
<i>Citrobacter</i> spp.	6815-S	6	0	2	4	88.8%	NS Z=1.481 p=0.158	NS p=1.000	NS p=0.286
	LMOX	7	1	4	2	71.4%			
<i>Klebsiella</i> spp.	6815-S	5	2	1	2	60.0%	NS Z=0.157 p=0.875	NS p=1.000	NS p=1.000
	LMOX	13	5	4	4	69.2%			
<i>Enterobacter</i> spp.	6815-S	7	1	2	4	42.9%	NS Z=0.888 p=0.698	NS p=0.467	NS p=0.619
	LMOX	8	0	5	3	62.5%			
<i>Serratia</i> spp.	6815-S	21	3	6	12	42.9%	NS Z=1.714 p=0.087	NS p=0.689	NS p=0.062
	LMOX	19	4	10	5	73.7%			
<i>Proteus</i> spp.	6815-S	3	0	1	2	33.3%	NS Z=1.220 p=0.228	NS p=1.000	NS p=0.500
	LMOX	7	2	3	2	71.4%			
<i>Acinetobacter</i> spp.	6815-S	5	0	8	2	60.0%	NS Z=-0.981 p=0.352	NS p=1.000	NS p=0.580
	LMOX	9	0	3	6	33.3%			
Other GNR	6815-S	4	2	1	1	75.0%	NS Z=-0.995 p=0.320	NS p=0.203	NS p=1.000
	LMOX	9	1	5	3	66.7%			
Subtotal	6815-S	83	19	34	30	63.9%	NS Z=1.041 p=0.298	NS p=0.732	NS p=0.205
	LMOX	99	25	47	27	72.7%			

Table 15 Overall clinical efficacy classified by sex

-- excluded *Pseudomonas* cases --

Sex	Drug	Excellent	Moderate	Poor	Total	Overall effectiveness rate	Statistical test		
							Distribution	Excellent	Excellent + Moderate
Male	6815-S	16	24	22	62	64.5%	NS Z=-0.188 p=0.854	NS p=0.561	NS p=0.864
	LMOX	20	44	32	96	66.7%			
Female	6815-S	7	13	6	26	76.9%	NS Z=0.938 p=0.351	NS p=0.510	NS p=0.688
	LMOX	6	8	2	16	87.5%			

は正常化 29 例, 改善 14 例, 不変 45 例で, 正常化と改善を合わせると 43 例 (48.9%), LMOX 投与群では正常化 37 例, 減少 21 例, 不変 54 例で, 正常化と改善を合わせると 58 例 (51.8%) であり, 両薬剤群間に有意差は認められず, また, 疾患病態群別および分離菌別にも, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 18, 19)。

## 4) 細菌学的効果

治療前の尿よりの分離菌について菌種別に薬剤投与後の細菌学的効果を見ると, グラム陽性菌全体では 6815-S 投与群において 43 株中 37 株 (86.0%) 消失したが, LMOX 投与群では 57 株中 34 株 (59.6%) の消失に留まり, 6815-S 投与群の方が細菌学的効果において有意にすぐれていた (Table 20)。菌種別にみると, *Staphylococcus* 属, *Streptococcus* 属では 6815-S 投与群でいずれも 100% の菌消失率であったが, LMOX 投与群

Table 16 Effect on bacteriuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (Shared rate)	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eliminated + Decreased	Statistical test		
								Distribution	Eliminated	Eliminated + Decreased
Group 1	6315-S	17 ( 19%)	10	0	5	2	58.8%	NS	NS	NS
	LMOX	25 ( 22%)	14	0	8	3	56.0%	Z = -0.159 p = 0.873	p = 1.000	p = 1.000
Group 2	6315-S	12 ( 14%)	7	0	4	1	58.3%	NS	NS	NS
	LMOX	10 ( 9%)	6	0	1	3	60.0%	Z = -0.837 p = 0.736	p = 1.000	p = 1.000
Group 3	6315-S	12 ( 14%)	7	0	5	0	58.3%	*	NS	NS
	LMOX	14 ( 13%)	13	0	1	0	92.9%	Z = 2.042 p = 0.041	p = 0.065	p = 0.065
Group 4	6315-S	15 ( 17%)	10	0	4	1	66.7%	NS	NS	NS
	LMOX	26 ( 23%)	20	1	3	2	80.8%	Z = 0.697 p = 0.486	p = 0.491	p = 0.453
Subtotal	6315-S	56 ( 64%)	34	0	18	4	60.7%	NS	NS	NS
	LMOX	75 ( 67%)	53	1	13	8	72.0%	Z = 0.972 p = 0.331	p = 0.265	p = 0.192
Group 5	6315-S	15 ( 17%)	8	0	4	3	53.3%	*	NS	NS
	LMOX	20 ( 18%)	4	2	3	11	30.0%	Z = -2.140 p = 0.032	p = 0.071	p = 0.187
Group 6	6315-S	17 ( 19%)	8	1	2	6	52.9%	NS	NS	NS
	LMOX	17 ( 15%)	9	1	2	5	58.8%	Z = 0.876 p = 0.707	p = 1.000	p = 1.000
Subtotal	6315-S	32 ( 36%)	16	1	6	9	53.1%	NS	NS	NS
	LMOX	37 ( 33%)	13	3	5	16	43.2%	Z = -1.365 p = 0.191	p = 0.232	p = 0.474
Total	6315-S	88 ( 100%)	50	1	24	13	58.0%	NS	NS	NS
	LMOX	112 ( 100%)	66	4	18	24	62.5%	Z = 1.325 p = 0.185	p = 0.298	p = 0.108
Chartherized	6315-S	32 ( 36%)	18	0	9	5	56.3%	NS	NS	NS
	LMOX	45 ( 40%)	18	2	11	14	44.4%	Z = -1.539 p = 0.124	p = 0.174	p = 0.359
Non-chartherized	6315-S	56 ( 64%)	32	1	15	8	58.9%	NS	NS	NS
	LMOX	67 ( 60%)	48	2	7	10	74.6%	Z = 1.437 p = 0.151	p = 0.128	p = 0.082

Monomicrobial infection

Polymicrobial infection

Table 17 Effect on bacteriuria classified by clinical isolates

— excluded *Pseudomonas* cases —

Isolate	Drug	No. of strains	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eliminated + Decreased	Statistical test		
								Distribution	Eliminated	Eliminated + Decreased
<i>Staphylococcus</i> spp.	6315-S	16	11	1	8	1	75.0%	* Z=-2.221 p=0.028	* p=0.038	NS p=0.157
	LMOX	17	5	8	4	5	47.1%			
<i>Streptococcus</i> spp.	6315-S	8	8	0	0	0	100%	NS Z=0 p=1.000	NS p=1.000	NS p=1.000
	LMOX	8	8	0	0	0	100%			
<i>E. faecalis</i>	6315-S	24	11	1	4	8	50.0%	NS Z=-0.887 p=0.375	NS p=0.600	NS p=0.798
	LMOX	87	14	8	2	18	45.9%			
Subtotal	6315-S	48	25	2	7	9	62.8%	* Z=-2.066 p=0.040	NS p=0.069	NS p=0.224
	LMOX	57	22	6	6	28	49.1%			
<i>E. coli</i>	6315-S	82	24	0	8	0	75.0%	NS Z=0.871 p=0.384	NS p=0.518	NS p=0.518
	LMOX	27	28	0	8	1	86.2%			
<i>Citrobacter</i> spp.	6315-S	6	2	0	8	1	33.3%	NS Z=0.699 p=0.485	NS p=0.592	NS p=0.592
	LMOX	7	4	0	2	1	57.1%			
<i>Klebsiella</i> spp.	6315-S	5	2	0	1	2	40.0%	NS Z=1.154 p=0.249	NS p=0.608	NS p=0.608
	LMOX	18	8	0	4	1	61.6%			
<i>Enterobacter</i> spp.	6315-S	7	3	0	2	2	42.9%	NS Z=0.821 p=0.748	NS p=0.619	NS p=0.619
	LMOX	8	5	0	0	8	62.5%			
<i>Serratia</i> spp.	6315-S	21	7	0	6	8	33.3%	NS Z=1.625 p=0.104	NS p=0.208	NS p=0.112
	LMOX	19	11	1	8	4	63.2%			
<i>Proteus</i> spp.	6315-S	8	1	0	2	0	33.3%	NS Z=0.878 p=0.705	NS p=1.000	NS p=1.000
	LMOX	7	4	0	2	1	57.1%			
<i>Acinetobacter</i> spp.	6315-S	5	2	0	2	1	40.0%	NS Z=-1.877 p=0.169	NS p=0.580	NS p=0.580
	LMOX	9	2	0	1	6	22.2%			
Other GNR	6315-S	4	2	0	1	1	50.0%	NS Z=-0.248 p=0.808	NS p=1.000	NS p=1.000
	LMOX	9	3	1	3	2	44.4%			
Subtotal	6315-S	83	43	0	25	15	51.8%	NS Z=0.945 p=0.845	NS p=0.293	NS p=0.175
	LMOX	99	60	2	18	19	62.6%			

ではそれぞれ82.4%、100%の菌消失率であった。*E. faecalis*では、6315-S投与群で24株中18株(75.0%)の消失、LMOX投与群では37株中17株(45.9%)の消失と、6315-S投与群が有意にすぐれていた。

グラム陰性菌全体では、6315-S投与群は83株中72株(86.7%)の消失、LMOX群は99株中91株(91.9%)の消失で、両薬剤群間に有意差は認められず、菌種別でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

薬剤投与前の分離菌全体では6315-S投与群で86.5%、LMOX投与群で80.1%の菌消失率となり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

##### 5) 最小発育阻止濃度(MIC)と細菌消失率

MICと細菌消失率の関係を各菌株について検討してみると、6315-S投与群ではMICが12.5 $\mu$ g/ml以下の菌株はMICが0.78 $\mu$ g/mlを示した*Serratia*属の1株を除いて100%の消失をみた。LMOX投与群では、MICが1.56 $\mu$ g/ml以下の菌株で100%の消失率を示した。一方、MICが100および200 $\mu$ g/mlの菌株では6315-S投与群で、それぞれ77.3%、62.5%の菌消失率であったが、LMOX投与群では、いずれも100%の消失率であった。MICが>200 $\mu$ g/mlのものは6315-S投与群で7株、LMOX投与群で40株みられたが、菌

消失率はそれぞれ57.1%、52.5%であった(Table 21)。

##### 6) 投与後出現菌

薬剤投与後の出現菌についてみると6315-S投与群では39株出現し、グラム陽性菌では*E. faecalis* 11株(28.2%)がみられ、グラム陰性菌では*Pseudomonas aeruginosa* 11株(28.2%)およびその他*Pseudomonas*属5株(12.8%)が主なものであった。LMOX投与群では30株出現し、グラム陽性菌は、*Staphylococcus epidermidis* 3株(10.0%)、*E. faecalis* 12株(40.0%)で、合わせて50%を占め、グラム陰性菌では*Flavobacterium*属4株(13.3%)が主で*P. aeruginosa*は1株(3.3%)であった(Table 22)。

##### 5. 副作用

有効性の検討で除外、脱落とされた症例の中で副作用の検討が可能であったものも含め、6315-S投与群167例、LMOX投与群169例について副作用の検討を行った(Table 23)。

6315-S投与群では4例(2.4%)に副作用が認められた。そのうち2例は皮膚の発疹で過敏症状が疑われ、投与中止された例である。他の2例は、頭重感と下痢で、いずれも薬剤投与終了後比較的速やかに症状が消失した。LMOX投与群では1例(0.6%)に腕の浮腫、癢

Table 18 Effect on pyuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of cases (Shared rate)	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared + Decreased	Statistical test			
							Distribution	Cleared	Cleared + Decreased	
Monomicrobial infection	Group 1	6815-S	7	8	7	58.8%	NS	NS	NS	
		LMOX	8	2	15	40.0%	Z = -0.997 p = 0.319	p = 0.744	p = 0.846	
	Group 2	6815-S	3	0	9	25.0%	NS	NS	NS	
		LMOX	1	2	7	80.0%	Z = 0.0 p = 1.000	p = 0.594	p = 1.000	
	Group 3	6815-S	3	5	4	66.7%	NS	NS	NS	
		LMOX	5	3	6	57.1%	Z = 0.0 p = 1.000	p = 0.683	p = 0.701	
	Group 4	6815-S	10	1	4	73.3%	NS	NS	NS	
		LMOX	12	6	8	69.2%	Z = -0.959 p = 0.338	p = 0.380	p = 1.000	
	Subtotal	6815-S	28	9	24	57.1%	NS	NS	NS	
		LMOX	26	13	36	52.0%	Z = -0.710 p = 0.478	p = 0.471	p = 0.598	
	Polymicrobial infection	Group 5	6815-S	2	2	11	26.7%	NS	NS	NS
			LMOX	6	4	10	50.0%	Z = 1.408 p = 0.159	p = 0.419	p = 0.296
Group 6		6815-S	4	8	10	41.2%	NS	NS	NS	
		LMOX	5	4	8	52.9%	Z = 0.626 p = 0.532	p = 1.000	p = 0.732	
Subtotal		6815-S	6	5	21	34.4%	NS	NS	NS	
		LMOX	11	8	18	51.4%	Z = 1.401 p = 0.161	p = 0.403	p = 0.224	
Total		6815-S	29	14	45	48.9%	NS	NS	NS	
		LMOX	87	21	54	51.8%	Z = 0.265 p = 0.791	p = 1.000	p = 0.776	
Catheterized		6815-S	9	5	18	43.8%	NS	NS	NS	
		LMOX	14	6	25	44.4%	Z = 0.151 p = 0.880	p = 0.806	p = 1.000	
Non-catheterized		6815-S	20	9	27	51.8%	NS	NS	NS	
		LMOX	23	15	29	56.7%	Z = 0.258 p = 0.801	p = 1.000	p = 0.592	

— excluded Pseudomonas cases

Table 19 Effect on pyuria classified by clinical isolates

— excluded *Pseudomonas* cases —

Isolate	Drug	No of strains	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared + Decreased	Statistical test		
							Distribution	Cleared	Cleared + Decreased
<i>Staphylococcus</i> spp.	6815-S	16	5	0	11	81.8%	NS Z=1.108 p=0.268	NS p=1.000	NS p=0.166
	LMOX	17	6	4	7	58.8%			
<i>Streptococcus</i> spp.	6815-S	3	0	0	3	0%	NS Z=1.549 p=0.121	NS p=1.000	NS p=0.400
	LMOX	3	1	1	1	66.7%			
<i>E. faecalis</i>	6815-S	24	7	5	12	50.0%	NS Z=-1.065 p=0.287	NS p=0.553	NS p=0.294
	LMOX	87	8	5	24	85.1%			
Subtotal	6815-S	48	12	5	26	89.5%	NS Z=0.240 p=0.810	NS p=1.000	NS p=0.688
	LMOX	57	15	10	32	48.9%			
<i>E. coli</i>	6815-S	82	18	7	12	62.5%	NS Z=1.293 p=0.196	NS p=0.440	NS p=0.152
	LMOX	27	14	8	5	81.5%			
<i>Citrobacter</i> spp.	6815-S	6	0	0	6	0%	NS Z=1.748 p=0.081	NS p=0.462	NS p=0.192
	LMOX	7	2	1	4	42.9%			
<i>Klebsiella</i> spp.	6815-S	5	3	0	2	60.0%	NS Z=-0.388 p=0.698	NS p=1.000	NS p=1.000
	LMOX	13	6	1	6	53.8%			
<i>Enterobacter</i> spp.	6815-S	7	1	1	5	28.6%	NS Z=-0.299 p=0.765	NS p=0.467	NS p=1.000
	LMOX	8	0	2	6	25.0%			
<i>Serratia</i> spp.	6815-S	21	4	4	13	38.1%	NS Z=1.713 p=0.087	NS p=0.170	NS p=0.205
	LMOX	19	8	4	7	63.2%			
<i>Proteus</i> spp.	6815-S	3	0	0	3	0%	NS Z=1.565 p=0.118	NS p=0.475	NS p=0.200
	LMOX	7	3	1	3	57.1%			
<i>Acinetobacter</i> spp.	6815-S	5	1	1	3	40.0%	NS Z=-0.670 p=0.503	NS p=1.000	NS p=0.580
	LMOX	9	1	1	7	22.2%			
Other GNR	6815-S	4	3	1	0	100%	* Z=-1.975 p=0.048	NS p=0.217	NS p=0.105
	LMOX	9	2	2	5	44.4%			
Subtotal	6815-S	83	25	14	44	47.0%	NS Z=1.214 p=0.225	NS p=0.432	NS p=0.234
	LMOX	99	36	20	43	56.6%			

痒感がみられたのみであった。しかしながら、両薬剤群間の副作用発現率には有意差は認められなかった。

#### 6. 臨床検査値異常に及ぼす影響

薬剤投与前後の臨床検査値の変動を検討し、正常値から異常値への変動あるいは異常の程度の増強のみられたものについて、検査値異常と薬剤投与との関連性を、主治医が5段階に評価した結果を各項目別に示した (Table 24)。

いずれの検査項目についても両薬剤群間に異常変動出現頻度に有意差は認められなかった。

各項目を総合すると、6815-S投与群では5例(3.5%)に異常変動がみられLMOX投与群では10例(6.8%)に異常変動がみられたが、両薬剤群間の出現頻度に有意差は認められなかった (Table 25)。

なお、参考までに付記すると、投与開始前および/または投与終了後3日以上ずれて臨床検査が実施されたものは合計44例で、そのうち異常変動がみられたものは6815-S投与群、LMOX投与群それぞれ2例ずつであった (Table 26)。

#### 7. 主治医判定による臨床効果および有用性

委員会による有効性の判定以外に、主治医(担当医)による独自の判断での臨床効果の判定も行なわれた。

6815-S投与群では88例中著効31例(35.2%)、有効24例(27.3%)で有効率62.5%、LMOX投与群では112例中著効43例(38.4%)有効40例(35.7%)で有効率74.1%であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 27)。

また、主治医が有効性と安全性を勘案して、Analog scale上に記載した有用性の判定を10段階に分けて検討したが、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 28)。

#### 8. *Pseudomonas* 属分離症例および全症例での総合臨床効果

患者背景において、*Pseudomonas* 属の分離された症例は6815-S投与群に有意に多く分布したため、*Pseudomonas* 属の検出されたものを除いて検討した結果を述べたが、*Pseudomonas* 属の検出された症例およびそれを加えた全症例での臨床効果を付記する。6815-S投与群では37例に*Pseudomonas* 属が検出され、その総合臨床効果の有効率は32.4%であり、

Table 20 Bacteriological response

— excluded *Pseudomonas* cases —

Isolate		Drug	No. of strains	Eradicated	Persisted	Statistical test
Gram positive cocci	<i>Staphylococcus</i> spp.	6815-S	16	16 (100%)	0	NS p = 0.227
		LMOX	17	14 (82.4%)	8	
	<i>Streptococcus</i> spp.	6815-S	8	8 (100%)	0	NS p = 1.000
		LMOX	8	8 (100%)	0	
<i>E. faecalis</i>	6815-S	24	18 (75.0%)	6	* p = 0.035	
	LMOX	37	17 (45.9%)	20		
Subtotal	6815-S	48	37 (86.0%)	6	* p = 0.004	
	LMOX	57	34 (59.6%)	23		
Gram negative rod	<i>E. coli</i>	6815-S	32	32 (100%)	0	NS p = 1.000
		LMOX	27	27 (100%)	0	
	<i>Citrobacter</i> spp.	6815-S	6	6 (100%)	0	NS p = 1.000
		LMOX	7	7 (100%)	0	
	<i>Klebsiella</i> spp.	6815-S	5	5 (100%)	0	NS p = 1.000
		LMOX	13	13 (100%)	0	
	<i>Enterobacter</i> spp.	6815-S	7	5 (71.4%)	2	NS p = 0.569
		LMOX	8	7 (87.5%)	1	
	<i>Serratia</i> spp.	6815-S	21	14 (66.7%)	7	NS p = 0.736
		LMOX	19	14 (73.7%)	5	
	<i>Proteus</i> spp.	6815-S	3	3 (100%)	0	NS p = 1.000
		LMOX	7	7 (100%)	0	
	<i>Acinetobacter</i> spp.	6815-S	5	4 (80.0%)	1	NS p = 1.000
		LMOX	9	8 (88.9%)	1	
Other GNR	6815-S	4	3 (75.0%)	1	NS p = 1.000	
	LMOX	9	8 (88.9%)	1		
Subtotal	6815-S	83	72 (86.7%)	11	NS p = 0.332	
	LMOX	99	91 (91.9%)	8		
Total	6815-S	126	109 (86.5%)	17	NS p = 0.202	
	LMOX	156	125 (80.1%)	31		



Table 22 Strains appearing after treatment

— excluded *Pseudomonas* cases —

Isolate	Drug	6 8 1 5 - S	LMOX
<i>S. epidermidis</i>		0	3 ( 10.0%)
<i>E. faecalis</i>		11 ( 28.2%)	12 ( 40.0%)
<i>C. freundii</i>		1 ( 2.6%)	0
<i>E. cloacae</i>		2 ( 5.1%)	0
<i>S. marcescens</i>		0	2 ( 6.7%)
<i>P. aeruginosa</i>		11 ( 28.2%)	1 ( 3.3%)
<i>Pseudomonas</i> spp.		5 ( 12.8%)	0
<i>Flavobacterium</i> spp.		2 ( 5.1%)	4 ( 13.3%)
<i>A. calcoaceticus</i>		2 ( 5.1%)	1 ( 3.3%)
<i>Candida</i> , YLO		5 ( 12.8%)	7 ( 23.3%)
Total		39 ( 100 %)	30 ( 100 %)

Table 23 Side effects

Drug	Age-Sex	Side effect			Drug administration	Incidence of appearance	Statistical test
		Type	Appered date	Disappeared date			
6815-S	39 . F	Headache dull	3 rd day	5 th day	continued	2.4 % ( 4 / 167 )	NS  p = 0.213
	65 . M	Wheals, Redness	2 nd day	3 rd day	discontinued		
	71 . F	Eruption, Nausea	1 st day	2 nd day	discontinued		
	83 . M	Diarrhea	4 th day	12 th day	continued		
LMOX	66 . F	Edema (arms) Itching	2 nd day	6 th day	continued	0.6 % ( 1 / 169 )	

Table 24 Changes in laboratory test results

Item	Drug	No. of cases evaluated	Aggravated ( Relation to the drug )						Unchanged		Improved	Statistical test
			Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal			
RBC	6815-S	141 (100%)			1	1 ( 0.7%)	1	8	9 ( 6.4%)	124 ( 87.9%)	7 ( 5.0%)	NS p=0.490
	LMOX	147 (100%)				0	1	5	6 ( 4.1%)	138 ( 93.9%)	3 ( 2.0%)	
Hb	6815-S	140 (100%)			1	1 ( 0.7%)	1	8	9 ( 6.4%)	123 ( 87.9%)	7 ( 5.0%)	NS p=0.488
	LMOX	147 (100%)				0	1	5	6 ( 4.1%)	136 ( 92.5%)	5 ( 3.4%)	
Ht	6815-S	141 (100%)			1	1 ( 0.7%)	1	7	8 ( 5.7%)	127 ( 90.1%)	5 ( 3.5%)	NS p=0.490
	LMOX	147 (100%)				0	1	4	5 ( 3.4%)	139 ( 94.6%)	3 ( 2.0%)	
WBC	6815-S	141 (100%)		1		0	4	7	11 ( 7.8%)	97 ( 68.8%)	33 ( 23.4%)	NS p=1.000
	LMOX	147 (100%)				1	3	1	4 ( 2.7%)	109 ( 74.1%)	33 ( 22.4%)	
Eo	6815-S	74 (100%)			1	1 ( 1.4%)		1	1 ( 1.3%)	71 ( 95.9%)	2 ( 2.7%)	NS p=0.620
	LMOX	76 (100%)			2	3 ( 3.9%)				72 ( 94.7%)	0	
PLT	6815-S	134 (100%)				0		1	1 ( 0.7%)	128 ( 95.5%)	5 ( 3.7%)	NS p=1.000
	LMOX	140 (100%)		1		1 ( 0.7%)		3	3 ( 2.1%)	134 ( 95.7%)	2 ( 1.4%)	
PT	6815-S	16 (100%)				0			0	16 (100%)	0	NS p=1.000
	LMOX	17 (100%)		1		1 ( 5.9%)				16 ( 94.1%)	0	
APTT	6815-S	4 (100%)				0			0	4 (100%)	0	NS p=1.000
	LMOX	6 (100%)		1		1 (16.7%)				5 ( 83.3%)	0	
GOT	6815-S	140 (100%)			2	2 ( 1.4%)	1	3	4 ( 2.9%)	129 ( 92.1%)	5 ( 3.6%)	NS p=0.684
	LMOX	145 (100%)		2		4 ( 2.8%)	8	1	4 ( 2.8%)	128 ( 88.3%)	9 ( 6.2%)	
GPT	6815-S	138 (100%)			3	3 ( 2.2%)	1	5	6 ( 4.3%)	122 ( 88.4%)	7 ( 5.1%)	NS p=1.000
	LMOX	146 (100%)		1		4 ( 2.7%)	8	1	4 ( 2.7%)	128 ( 87.7%)	10 ( 6.8%)	
ALP	6815-S	135 (100%)				0		5	5 ( 3.7%)	127 ( 94.1%)	3 ( 2.2%)	NS p=1.000
	LMOX	143 (100%)				0	1	1	2 ( 1.4%)	137 ( 95.8%)	4 ( 2.8%)	
BUN	6815-S	141 (100%)				0	1	1	2 ( 1.4%)	127 ( 90.1%)	12 ( 8.5%)	NS p=1.000
	LMOX	147 (100%)				0		1	1 ( 0.7%)	124 ( 84.4%)	22 ( 15.0%)	
S-Cr	6815-S	141 (100%)				0			0	132 ( 93.6%)	9 ( 6.4%)	NS p=1.000
	LMOX	146 (100%)				0		1	1 ( 0.7%)	141 ( 96.6%)	4 ( 2.7%)	

Table 25 Cases with deterioration in laboratory test results

Drug	Age·Sex	Items and change of abnormal values	Incidence	Statistical test
6315-S	56·M	RBC (338 → 284 × 10 <sup>4</sup> ) Hb (13.8 → 11.3 g/dl) Ht (88.2 → 81.9%)	5/141 (3.5%)	NS  p = 0.290
	57·M	Eo (6 → 11%)		
	74·M	GOT(62 → 97) GPT(88 → 108)		
	73·M	GOT(10 → 41) GPT(6 → 41)		
	25·M	GPT(21 → 61)		
LMOX	88·M	PLT(19.4 → 1.6 × 10 <sup>4</sup> ) PT(14.6 → 22.1 sec.) APTT(N.D. → 64.9 sec.)	10/147 (6.8%)	
	73·F	WBC(4700 → 2700)		
	48·M	Eo (1 → 6%)		
	82·M	Eo (7 → 27%)		
	82·M	Eo (8 → 18%)		
	81·M	GOT(45 → 75) GPT(35 → 64)		
	63·M	GOT(20 → 65) GPT(15 → 64)		
	79·M	GOT(22 → 80) GPT(19 → 35)		
	76·M	GOT(34 → 44)		
	56·M	GPT(6 → 51)		

N. D. : Not done

Table 26 Abnormal changes in laboratory findings in 44 cases excluded for safety evaluation according to violation of examination procedure

Drug	Age·Sex	Items and change of values			Examination day		
		item	before	after → follow	before	after	follow
6315-S	68 F	Eo	1	→ 6			
		GOT	20	→ 45	-4	6	
		GPT	13	→ 52			
	76·M	GOT	37	→ 62			
		GPT	18	→ 39	-4	5	
LMOX	61·M	GPT	34	→ 86 → 16	-3	5	27
	59·F	GOT	41	→ 69 → 82			
		GPT	33	→ 38 → 52	-26	5	12
		ALP	111	→ 142 → 141			

LMOX 投与群では 23 例に検出され、52.2%の有効率であった (Table 29)。さらに、*Pseudomonas* 属の分離された症例を含めた全症例では 6315-S 投与群は 125 例で有効率 57.6%、LMOX 投与群は 135 例で有効率 66.7%であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 30)。

### Ⅲ. 考 按

新しいオキサセフェム系抗生物質である 6315-S は

LMOX より誘導され、*Pseudomonas* 属以外のグラム陰性菌に対しては LMOX と同等の抗菌力と抗菌スペクトラムを有し、しかもいわゆる第 3 世代セフェム系抗生物質の弱点とされているグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有することを特徴としている。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確認する目的で、LMOX を対照薬として二重盲検法により、比較試験を行なった。

対照薬としては 6315-S に化学構造および特性が

Table 27 Overall clinical efficacy judged by doctors

— excluded *Pseudomonas* cases —

Drug	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Total	Excellent + Moderate	Statistical test		
							Distribution	Excellent	Excellent + Moderate
6815-S	81	24	14	19	88	62.5%	NS	NS	NS
LMOX	48	40	19	10	112	74.1%	Z = 1.498 p = 0.185	p = 0.661	p = 0.091

Table 28 Usefulness score judged by doctors

— excluded *Pseudomonas* cases —

Drug	Very unsatisfactory → Markedly satisfactory										Total	Statistical test
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90		
	9	19	29	39	49	59	69	79	89	100		
6815-S	8 (9.1)	5 (14.8)	4 (19.8)	5 (25.0)	6 (31.8)	3 (35.2)	2 (37.5)	12 (51.1)	11 (63.6)	32 (100.0)	88	NS Z = -0.980 p = 0.327
LMOX	1 (0.9)	2 (2.7)	4 (6.8)	4 (9.8)	6 (15.2)	9 (28.2)	9 (31.3)	14 (48.8)	28 (64.3)	40 (100.0)	112	

Table 29 Overall clinical efficacy in cases with *Pseudomonas* spp.

Drug	Excellent	Moderate	Poor	Total	Overall effectiveness rate	Statistical test		
						Distribution	Excellent	Excellent + Moderate
6815-S	3	9	25	37	32.4%	NS	NS	NS
LMOX	1	11	11	23	52.2%	Z = 1.267 p = 0.205	p = 1.000	p = 0.177

Table 30 Overall clinical efficacy in all cases including with and without *Pseudomonas* spp.

Drug	Excellent	Moderate	Poor	Total	Overall effectiveness rate	Statistical test		
						Distribution	Excellent	Excellent + Moderate
6815-S	26	46	53	125	57.6%	NS	NS	NS
LMOX	27	63	45	135	66.7%	Z = 1.007 p = 0.314	p = 0.879	p = 0.159

最も近く、すでに有効性、安全性において高い評価を得られている LMOX が最も妥当と考え選定した<sup>19)</sup>。

LMOX はグラム陰性菌の中でも *Pseudomonas* 属に比較的強い抗菌力を有していることが知られているが、6315-S は *Pseudomonas* 属に対しては耐性であることが、細菌学的基礎研究より明らかにされている。したがって、プロトコール上、本試験開始前に *Pseudomonas* 属の検出された症例には投与を避けることとしていたが、実際には *Pseudomonas* 属は 6315-S 投与群で 37 例、LMOX 投与群で 23 例混入し、しかも 6315-S 投与群に有意に多く分布していた。そこで、本研究では、薬剤投与開始前に *Pseudomonas* 属の検出された症例は有効性、有用性の判定から全て除いて解析した。ただし、安全性の検討には *Pseudomonas* 属の分離症例も含めて検討した。

両薬剤群間の患者背景の分布において、性および体重に差がみられたが、年齢、感染部位、基礎疾患、UTI 病態群構成、感染の種類、分離菌などには有意差は認められなかった。性、体重については、6315-S 群に女性が多く分布し、また、体重の比較的軽い層が多く分布していた。このため薬剤別に区別せず、全体の有効率を性および体重で比較したが、性別および体重別での有効率に有意差は認められず、また、性と体重およびそれらの交互作用を考慮したロジスティック回帰分析でも有効率に有意差は認められなかった。以上より、この集団は性別および体重に若干の相違をもつものの、有効性および有用性の検討には差しつかえないものと考えられた。実際、性別に両薬剤群間の有効率を比較検討したが、有意差は認められなかった。

委員会判定による総合臨床効果の有効率は 6315-S 投与群 68.2%、LMOX 投与群 69.6% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、疾患病態群別やカテーテル留置の有無による層別解析においても両薬剤群間に有意差は認められず、膿尿に対する効果についても有意差は認められなかった。しかし、細菌尿に対する効果では、*Staphylococcus* 属の陰性化 + 減少率は 6315-S 投与群は 75.1% で、LMOX 投与群の 47.0% に比較して有意差が認められた。また細菌学的効果では、グラム陰性菌の消失率は 6315-S 投与群 86.7%、LMOX 投与群 91.9% と有意差を認めなかったが、グラム陽性菌では 6315-S 投与群で 86.0%、LMOX 投与群で 59.6% と有意に 6315-S 投与群がすぐれていた。また、データは示さなかったが、*Pseudomonas* 属に対し

ては 6315-S 投与群 43.2%、LMOX 投与群 82.6% と 6315-S 投与群が有意に低い結果であった。以上のことは 6315-S は *Pseudomonas* 属以外のグラム陰性菌およびグラム陽性菌に強い抗菌力を有するという薬剤の特徴を良く表わした結果と考えられた。さらに、薬剤投与前の MIC と菌消失率をみると、6315-S 投与群では 1 株の例外を除いて、MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下のものはすべて菌消失し、それ以上になると徐々に菌消失率が低下し、MIC 濃度をよく反映する結果であり、本剤の特徴の 1 つと考えられた。

主治医判定の有効率は 6315-S 投与群 62.5%、LMOX 投与群 74.1% で両薬剤群間に有意差は認められず、有用性判定においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

安全性に関しては、副作用および臨床検査値異常の発現率には両薬剤間に有意差は認められず、問題ないものと考えられるが、6315-S 投与群において 2 例に発疹がみられ、途中中止されたことから他のセフェム系抗生物質と同様、薬剤アレルギーが示唆されるので、今後この点に関する注意深い検討を要するものと考えられた。

以上、LMOX との二重盲検比較試験の成績を総合的に判断すると、6315-S は複雑性尿路感染症に対して *Pseudomonas* 属を除いて、LMOX と同様、有効性、安全性および有用性のすぐれた薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) 6315-S 研究会の記録 (第 2 回)。1984
- 2) UTI 研究会 (代表: 大越正秋, 河村信夫): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺。Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 4) 中牟田誠一, 他 (4 施設): 慢性複雑性尿路感染症に対する 6059-S の使用経験。Chemotherapy 28 (S-7): 850~857, 1980
- 5) 坂 義人, 他 (16 施設およびその関連施設): Oxacephem 系抗生剤 6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価 - Sulbenicillin を対照に用いた比較検討 (Well controlled study) -。Chemotherapy 29: 533~566, 1981

6315-S (FLOMOXEF) IN COMPLICATED URINARY  
TRACT INFECTIONS : A DOUBLE-BLIND  
CONTROLLED STUDY USING LMOX

JOICHI KUMAZAWA and TETSURO MATSUMOTO  
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

YOSHIHAKI KUMAMOTO  
Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIICHI ORIKASA  
Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine

TADAO NIJIMA  
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOHEI MACHIDA  
Department of Urology, Jikei University, School of Medicine

NOBUO KAWAMURA  
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

YORIO NAIDE  
Department of Urology, Fujita-Gakuen University, School of Medicine

TSUNEO NISHIURA and YOSHIITO BAN  
Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

YUKIMICHI KAWADA  
Department of Urology, Fukui Medical School

JOJI ISHIGAMI, SADA0 KAMIDONO and SOICHI ARAKAWA  
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON  
Department of Urology, Okayama University, School of Medicine

HIROMI NIHIRA and HIROSHI NAKANO  
Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine

KAZUO KUROKAWA  
Department of Urology, Tokushima University, School of Medicine

KIMITAKA SAKAMOTO  
Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

ZENJIRO MASAKI and SEIICHI NAKAMUTA  
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

NOBUYUKI ISHIZAWA

Department of Urology, Miyazaki Medical College

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

ARIAKI NAGAYAMA

Department of Microbiology, Saga Medical School

MITSUYOSHI NAKASHIMA

Department of Pharmacology, Hamamatsu Medical College

To determine the efficacy, safety and usefulness of 6315-S (flomoxef), a double-blind controlled study was performed on patients with complicated urinary tract infections, with latamoxef (LMOX) as the control drug. The following results were obtained.

1) In overall clinical efficacy and usefulness, no significant differences were observed between 6315-S and LMOX.

2) There were also no significant differences in stratified analyses of type of infection, catheterization and efficacy against pyuria. However, against bacteriuria, a higher elimination rate for Staphylococci was obtained in the 6315-S group.

3) Bacteriologically, the eradication rate of Gram-positive cocci, especially *E. faecalis*, was significantly higher in the 6315-S than in the LMOX group; but eradication of Gram-negative bacilli was not significantly different.

4) In the 6315-S group, almost all isolates with an MIC of less than  $12.5 \mu\text{g/ml}$  were eradicated, and there was good correlation between clinical efficacy and MIC's.

5) There were no significant differences between the drug groups in incidence of side effects and abnormal changes in laboratory findings. Nor were any side effects or abnormal laboratory findings serious.

From these results, we conclude that 6315-S is as effective against various Gram-positive and-negative bacteria, with the exception of *Pseudomonas* spp., and as useful in the treatment of complicated urinary tract infections as LMOX.