

複雑性尿路感染症に対する lomefloxacin (NY-198) と
norfloxacin の比較検討

大 森 弘 之・公 文 裕 巳

岡山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

土 田 正 毅

秋田大学医学部泌尿器科学教室

折 笠 精 一

東北大学医学部泌尿器科学教室

新島 端夫・阿曾 佳郎・岸 洋一

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

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

大 越 正 秋・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

鈴 木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

和 志 田 裕 人

安城更生病院泌尿器科

久 住 治 男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

河 田 幸 道**・清 水 保 夫

福井医科大学泌尿器科学教室

坂 義 人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

古 澤 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

水 谷 修 太 郎

大阪労災病院泌尿器科

* 岡山市鹿田町 2-5-1

守 殿 貞 夫・荒 川 創 一

神戸大学医学部泌尿器科学教室

石 神 襄 次

国立神戸病院泌尿器科

田 中 啓 幹

川崎医科大学泌尿器科学教室

仁 平 寛 巳・碓 井 亜

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

藤 田 幸 利

高知医科大学泌尿器科学教室

熊 澤 淨 一・尾 形 信 雄

九州大学医学部泌尿器科学教室

江 藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

真 崎 善 二 郎

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

大 井 好 忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

金 政 泰 弘・平 井 義 一

岡山大学医学部細菌学教室

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学教室

(** 現：岐阜大学医学部泌尿器科学教室)

(昭和63年9月19日受付)

新キノロン系合成抗菌剤である lomefloxacin (NY-198) 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目的で、norfloxacin (NFLX) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

投与方法として NY-198 は1回 200 mg を1日3回計 600 mg, NFLX は1回 200 mg を1日4回計 800 mg を5日間経口投与し、UTI 薬効評価基準(第3版)に従って薬効を評価した。

1. 総投与症例 312 例のうち、除外、脱落を除いた 249 例(NY-198 群 122 例, NFLX 群 127 例)について有効性の評価を行ない、安全性の評価は 305 例(NY-198 群 152 例, NFLX 群 153 例)について行なった。なお、両群間の背景因子の分布に有意な偏りは認められなかった。

2. 小委員会判定による総合臨床効果は、NY-198 群で著効 36 例、有効 46 例、有効率 67.2%、NFLX 群で著効 47 例、有効 28 例、有効率 59.1% であり、両群間に有意差は認められなかった。

3. 膿尿に対する効果は、NY-198 群 52.5%、NFLX 群 57.5% の改善率であり、両群間に有意差は認められなかった。

4. 細菌学的効果は NY-198 群 80.6%, NFLX 群 73.5% の菌消失率であり, 両群間に有意差は認められなかったが, グラム陽性菌での菌消失率は NY-198 群 91.5%, NFLX 群 75.3% であり, NY-198 群の方が有意に高い菌消失率を示した ($p < 0.01$).

5. 主治医判定による臨床効果は, NY-198 群で著効 36 例, 有効 44 例, 有効率 65.6%, NFLX 群で著効 48 例, 有効 25 例, 有効率 57.5% と, 小委員会判定とはほぼ同程度の成績であり, 両群間に有意差は認められなかった。また, 有用性の判定においても, 両群間に差は認められなかった。

6. 副作用は, NY-198 群で 152 例中 7 例 (4.6%) に, NFLX 群で 153 例中 4 例 (2.6%) に, また臨床検査値の異常は NY-198 群で 118 例中 9 例 (7.6%) に, NFLX 群で 127 例中 3 例 (2.4%) に認められたが, それらの発現頻度に両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績により, NY-198 は複雑性尿路感染症に対して 1 日 600 mg (分 3) 投与で NFLX 800 mg (分 4) 投与と同様の有効性を示し, 安全性も高いことから, 有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: 複雑性尿路感染症, Lomefloxacin (NY-198), 二重盲検比較試験, Norfloxacin

Lomefloxacin (NY-198) は北陸製薬株式会社で新規に合成された経口用抗菌剤である。Fig. 1 に示す化学構造式のごとく, キノロンカルボン酸を基本骨格として 1 位に ethyl 基, 6 位および 8 位にフッ素原子ならびに 7 位に 3-methylpiperazinyl 基を有する。

本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌, 陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し, その作用は殺菌的で, 種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する。また経口吸収が良好で, 速やかに血中および各組織内へ移行し, しかも尿中に高濃度で大部分が未変化のまま排泄されるという特徴を有する¹⁾。

NY-198 の本邦における基礎的および臨床的検討成績は, 第 35 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて報告され, 泌尿器科を含む各科領域感染症でその有用性が確認されている²⁾。

今回, 我々は NY-198 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目的で, norfloxacin (NFLX) を対照薬とした二重盲検比較試験を行なったのでその成績を報告する。

I. 試験方法

対照薬剤である NFLX については, 1) 薬理作用, 化学構造が NY-198 と類似していること, 2) 現在, 尿路感染症の治療に広く使用され, その有効性, 安全性に対する評価が確立していること, 3) 対象疾患とその主要菌種が適応症として承認されていることにより, 対照薬として適切であると考えた。複雑性尿路感染症患者を対象とした本試験における NFLX の投与量は承認用量内で, かつ, すでに検討された比較試験^{2,3)}で実施されている 1 日 800 mg (分 4) 投与を選択した。また, NY-198 の投与量については複雑性尿路感染症に対する

open trial での臨床成績⁴⁾ならびに用量比較試験の成績⁵⁾から 1 日 600 mg (分 3) が至適用量と考えられた。

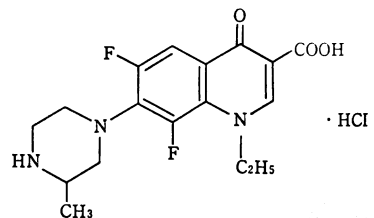
1. 対象および患者条件

対象は昭和 62 年 2 月から同年 8 月までの 7 ヶ月間に, Table 1 に示した 72 施設の泌尿器科を受診し, 尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者で, UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁶⁾ に従い, 次の患者条件を満たす症例とした。

- (1) 年齢・性: 16 歳以上, 性別不問
- (2) 膿尿: 投与前膿尿 ≥ 5 コ/hpf
- (3) 菌数: 投与前生菌数 $\geq 10^4$ コ/ml
- (4) 入院・外来: 入院, 外来は問わない。

ただし, 以下の項目のいずれかに該当する症例は除外することとした。

- 1) 重症感染症で, 経口剤による治療では効果が期待できない患者
- 2) 本剤投薬直前の治療で, NY-198 または NFLX が投薬された患者



(±)-1-ethyl-6, 8-difluoro-1, 4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of lomefloxacin (NY-198)

Table 1-1. Institutes and doctors engaged in the study

Institute	Doctor
Department of Urology, Sapporo Medical College	YOSHIAKI KUMAMOTO and TAKAOKI HIROSE
Department of Urology, Otaru Hokusei Hospital	MASAO KADONO
Department of Urology, Akita University School of Medicine	SEIGI TSUCHIDA and TADASHI NISHIMOTO
Department of Urology, Senboku General Hospital	SHINICHI ICHIKAWA
Department of Urology, Akita City General Hospital	SHUHEI SASAKI
Department of Urology, Hiraga General Hospital	HITOSHI TAKADA
Department of Urology, School of Medicine, Tohoku University	SEICHI ORIKASA and SENJI HOSHII
Department of Urology, Mizusawa Citizen Hospital	RYUICHIRO KONDA
Department of Urology, Okachi Central Hospital	ISAO NUMATA
Department of Urology, Tohoku Kosai Hospital	KOICHI KANBE
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo	TADAO NIJIMA, YOSHIO ASO and HIROICHI KISHI
Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital	YOJI NISHIMURA
Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital	HIROSHI NITO
Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital	MICHIO ASANO
Department of Urology, Saitama Central Social Health Insurance Hospital	YASUNORI ISHII
Department of Urology, Doai Memorial Hospital	TSUYOSHI KAWAMURA
Department of Urology, The Jikei University School of Medicine	TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital	ISAO SAITO
Department of Urology, School of Medicine, Tokai University	MASAAKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA
Department of Urology, Tokai University Tokyo Hospital	KAZUO MATSUSHITA
Department of Urology, Tokai University Ohiso Hospital	KEISHI OKADA
Department of Urology, School of Medicine, Fujita-Gakuen University	YORIO NAIDE
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital	KEIZO SUZUKI
Department of Urology, Anjo Kosei Hospital	HIROTO WASHIDA
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University	HARUO HISAZUMI
Department of Urology, Fukui Medical School	YUKIMICHI KAWADA, YASUO SHIMIZU and YUSUKE KAMIMOTO
Department of Urology, Gifu University School of Medicine	YUKIMICHI KAWADA and YOSHIIITO BAN
Department of Urology, Gifu Municipal Hospital	TATSUO DOI
Department of Urology, Gifu Prefectural Gero-Onsen Hospital	YOSHIKAZU HASEGAWA
Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital	TARO FURUSAWA
Department of Urology, Osaka Rosai Hospital	SHUTARO MIZUTANI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine	SADAO KAMIDONO and SOICHI ARAKAWA
Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	HIDEO OSHIMA
Department of Urology, Nishiwaki City Hospital	NOBUO KATAOKA
Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital	KOJI HIKOSAKA
Department of Urology, Kobe National Hospital	JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Okayama University Medical School	HIROYUKI OHMORI, HIROMI KUMON and YOSHIITSUGU NASU
Department of Urology, Okayama Municipal Hospital	KATSUCHI NANBA
Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital	ATSUSHI KONDO and KATSUYOSHI KONDO
Department of Urology, Tsuyama Central Hospital	TERUAKI AKAEDA
Department of Urology, Tamano City Hospital	YASUHIRO KATAYAMA

Table 1-2. Institutes and doctors engaged in the study

Institute	Doctor
Department of Urology, Onomichi City Hospital	NOBUYUKI AKAZAWA
Department of Urology, Kasaoka City Hospital	HIITOSHI TAKAMOTO and KAZUTOYO MIYATA
Department of Urology, Okayama Saiseikai Hospital	TSUYOSHI SHIRAGA
Department of Urology, Okayama Central Hospital	TETSUZO KANESHIJGE
Department of Urology, Kagawa Prefectural Central Hospital	TOSIHIKO ASAHI
Department of Urology, Kochi Prefectural Central Hospital	NORIMASA IKE
Department of Urology, Kawasaki Medical University	HIROYOSHI TANAKA and MASAMICHI AMANO
Department of Urology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School	MOTOYOSHI TAKADA
Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University	HIKOMI NIHIRA and TSUGURU USUI
Department of Urology, Koseiren Onomichi General Hospital	MITSUO KODAMA
Department of Urology, Fukuyama National Hospital	SATORU MATSUKI
Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University	KAZUO KUROKAWA
Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital	AKIO IMAGAWA
Fujimura Urological Clinic	NOBUO FUJIMURA
Department of Urology, Kochi Medical School	YUKITOSHI FUJITA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University	JOICHI KUMAZAWA and NOBUO OGATA
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital	SANSHIN HARA
Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital	TETSUO OMOTO
Department of Urology, Shin-Nittetsu Yahata Hospital	HIROYUKI NAGAYOSHI
Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital	KENJI ITO
Department of Urology, Kitakyushu City Wakamatsu Hospital	TAKUYA AMANO
Department of Urology, Kitakyushu City Kokura Hospital	SADAMU ANDO
Department of Urology, National Beppu Hospital	AICHIRO IWAKAWA
Department of Urology, School of Medicine, Kurume University	KOSAKU ETO
Department of Urology, Kurume Daiichi Hospital of Social Health Insurance	SHOGO UEDA
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School	ZENJIRO MASAKI, SEICHI NAKAMUTA and YASUO UEHARA
Nakao Clinic	TOMOKAZU NAKAO
Nanri Urological Clinic	KAZUSHIGE NANRI
Mikuriya Clinic	MASAO MIKURIYA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University	YOSHITADA OHI and TOSHIHIRO GOTO
Division of Urology, Miyakonojo National Hospital	AKINORI HANAFUSA

Isolation and determination of bacteria in urine, determination of MICs against isolates :

Department of Bacteriology, Okayama University Medical School, YASUHIRO KANEMASA and YOSHIKAZU HIRAI

Controller : Department of Pharmacology, School of Medicine, Hamamatsu University, MITSUYOSHI NAKASHIMA

- 3) キノロン系薬剤に対してアレルギー既往のある患者
- 4) 重篤な腎または肝障害のある患者
- 5) 妊婦、授乳中の患者または妊娠している可能性のある患者
- 6) てんかん等の痙攣性疾患、またはこれらの既往歴のある患者

- 7) その他、主治医が本試験の対象として不適当と認めた患者

なお、本試験の実施にあたっては、各施設の実情にあわせて試験の内容を説明し、本人または保護者の同意を得ることとした。

2. 試験薬剤

被験薬 NY-198 は 1 カプセル中に NY-198 100 mg を

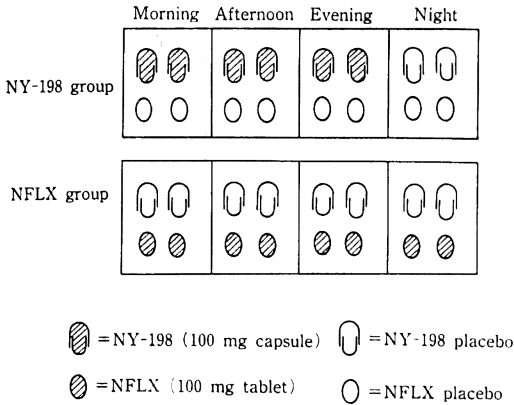


Fig. 2. Administration drugs

含有する硬カプセル剤で、対照薬 NFLX は 1 錠中に NFLX 100 mg を含有する錠剤である。被験薬と対照薬は剤型が異なることから両剤とも実薬と外観上識別不能なプラセボを作製し、異なる剤型の実薬とプラセボを組み合わせるによって盲検上の適格性を期すこととした。

薬剤は Fig. 2 に示すように 1 日量 NY-198 実薬 6 カプセル、同プラセボ 2 カプセルと NFLX プラセボ 8 錠または NY-198 プラセボ 8 カプセルと NFLX 実薬 8 錠を組み合わせたものを 5 日分用意し、これを 1 症例分として 1 箱に厳封した。

3. 薬剤の割付け

あらかじめ、コントローラー（中島光好）によって各薬剤 2 症例ずつ 4 症例を 1 組として無作為に割付けを行ない、参加施設は割付けられた各組の若い番号順に投薬することとした。なお、目標症例数は解析対象例数を考慮して 1 群 150 例、総計 300 例とした。

薬剤の含量および製剤学的試験は薬剤割付け後、コン

トローラーが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星薬科大学薬理学教室（永井恒司教授）に依頼して実施した。また、コントローラーは両薬剤の識別不能性、両薬剤の含量の公平性のほかに、key code の保管、開封および開封後のデータの不変更、統計解析の公平性の保証にあたった。

4. 投薬方法

両薬剤群ともに前述の薬剤を 1 日 4 回（朝食後、昼食後、夕食後および就寝前）、5 日間連続投与することとした。ただし、重篤な副作用あるいは臨床検査値の悪化のため投薬を継続できない場合や、症状、所見の不変または悪化に伴い、他剤に変更する必要がある場合には主治医の判断で投薬を中止することができることとしたが、この場合も投与中止時に所定の検査を行ない、その所見と中止理由を調査表に記載することとした。

また、試験薬剤の治療効果に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌剤、消炎鎮痛剤、ステロイドなどの併用は行なわないこととしたが、やむなく使用した場合には薬剤名、投与量ならびに投与期間などを調査表に記載することとした。

5. 観察項目および方法

臨床症状の観察および尿検査は UTI 基準に準拠して実施した。

細菌学的検査のうち、尿中生菌数は各施設において定量培養法または dip-slide 法（ウリカルト）により測定した。また、分離菌の同定、MIC 測定は岡山大学医学部細菌学教室にて行なった。なお、MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾に従い、接種菌量は 10^6 cells/ml を用いた。

6. 臨床効果判定

(1) 小委員会判定

UTI 基準に準拠して、key code 開封前に膿尿および細菌尿に対する効果ならびに総合臨床効果を判定した。

Table 2. Patients studied

Patients	NY-198	NFLX	Statistical test
Total no. of cases	156	156	
No. of cases excluded	26	25	$\chi^2_0=1.453$ (df=2) $p_0=0.484$ NS
No. of drop-out cases	8	4	
No. of cases evaluated for efficacy	122	127	
No. of cases evaluated for side-effects	152	153	
No. of cases evaluated for laboratory findings	118	127	

df : Degree of freedom

NS : Not significant

Table 3. Reasons for exclusion and drop-out

	Reason	NY-198	NFLX	Total
Exclusion	Quinolone allergy	1	1	2
	Effect of chemotherapy just before treatment		2	2
	Violation of urine sampling	3		3
	Pyuria less than 5 cells/hpf	2		2
	Bacteriuria negative	10	9	19
	Bacteriuria less than 10 ⁴ cells/ml	3	4	7
	Infection due to fungi	4	5	9
	Bacteriuria negative+effect of chemotherapy just before treatment	1	1	2
	Quinolone allergy+pyuria negative		1	1
	Quinolone allergy+infection due to fungi	1		1
	Pyuria less than 5 cells/hpf+bacteriuria less than 10 ⁴ cells/ml		1	1
Others	1	1	2	
Total		26	25	51
Drop-out	Administration of insufficient doses	2		2
	Violation of examination day		2	2
	No visit after initial consultation	2	1	3
	Discontinuation due to side-effects	4	1	5
Total		8	4	12

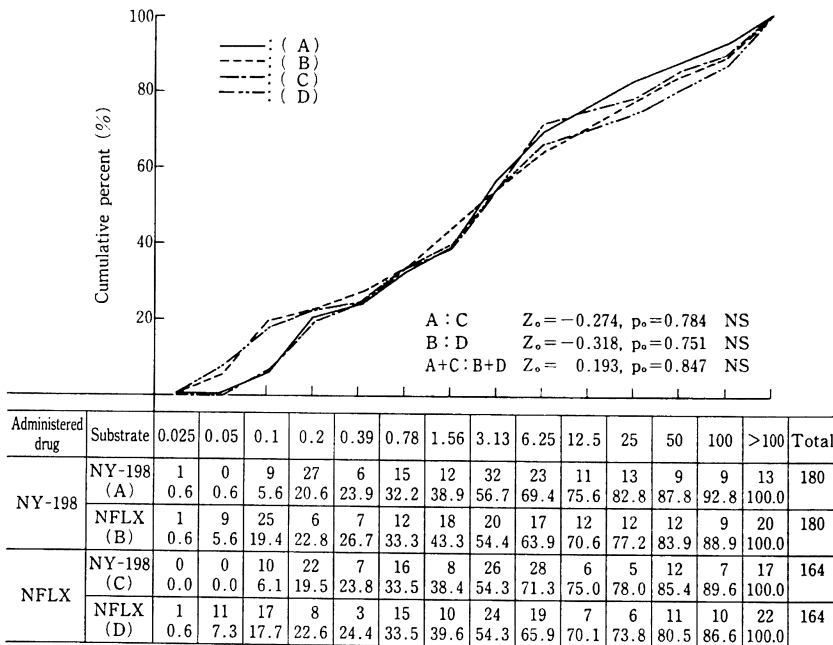


Fig. 3. MIC distribution of isolates before treatment (Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Table 4-1. Background characteristics

Characteristics		NY-198	NFLX	Total	Statistical test
Sex	Male	91	94	185	$P_0 = 1.000$ NS
	Female	31	33	64	
Age (yrs)	16~19	0	1	1	$Z_0 = -0.070$ $P_0 = 0.944$ NS
	20~29	1	2	3	
	30~39	3	2	5	
	40~49	6	7	13	
	50~59	21	8	29	
	60~69	22	39	61	
	70~79	43	43	86	
80~	26	25	51		
Body weight (kg)	~39	4	2	6	$Z_0 = -0.055$ $P_0 = 0.956$ NS
	40~49	26	31	57	
	50~59	34	27	61	
	60~69	12	24	36	
	70~79	0	1	1	
	80~	3	0	3	
Status	inpatient	50	55	105	$P_0 = 0.797$ NS
	outpatient	72	72	144	
Diagnosis	cystitis	102	108	210	$P_0 = 0.862$ NS
	pyelonephritis	20	19	39	
Underlying disease	renal stone	5	6	11	$\chi^2_0 = 4.025$ (df=7) $P_0 = 0.777$ NS
	upper urinary tract disease	18	11	29	
	benign prostatic hyperplasia	38	41	79	
	neurogenic bladder	33	34	67	
	urethral stricture	2	4	6	
	bladder cancer	11	10	21	
	prostatic cancer	9	15	24	
lower urinary tract disease	6	6	12		
Indwelling catheter	+	16	26	42	$P_0 = 0.131$ NS
	-	106	101	207	
Complication	+	44	56	100	$P_0 = 0.244$ NS
	-	78	71	149	
Allergy anamnesis	+	1	3	4	$P_0 = 0.622$ NS
	-	121	123	244	
	unknown	0	1	1	
Chemotherapy before treatment	+	20	22	42	$P_0 = 0.867$ NS
	-	102	104	206	
	unknown	0	1	1	
Concomitant drug	+	18	20	38	$P_0 = 0.862$ NS
	-	104	107	211	
UTI group	G-1	4	10	14	$\chi^2_0 = 5.377$ (df=5) $P_0 = 0.372$ NS
	G-2	7	8	15	
	G-3	8	11	19	
	G-4	51	53	104	
	G-5	12	16	28	
	G-6	40	29	69	

Table 4-2. Background characteristics

Characteristics		NY-198	NFLX	Total	Statistical test
Type of infection	monomicrobial infection	70	82	152	$P_0 = 0.298$ NS
	polymicrobial infection	52	45	97	
Type of organism	G (+)	19	34	53	$\chi^2_0 = 5.281$ (df=4) $P_0 = 0.260$
	G (+)+G (+)	8	5	13	
	G (+)+G (-)	29	28	57	
	G (-)	51	48	99	
	G (-)+G (-)	15	12	27	
Pyuria	± (5~9 cells/hpf)	11	8	19	$Z_0 = 0.090$ $P_0 = 0.928$ NS
	+ (10~29 cells/hpf)	27	28	55	
	⊕	31	41	72	
	⊕⊕	53	50	103	
Bacteriuria (cells/ml)	10^4	17	21	38	$Z_0 = 0.540$ $P_0 = 0.589$ NS
	10^5	18	25	43	
	10^6	42	34	76	
	10^7	44	44	88	
	10^8	1	3	4	

なお、小委員会は研究代表者（大森弘之）および岸洋一、清水保夫、荒川創一、公文裕巳、尾形信雄の各委員とコントローラーおよび細菌学的検討者（金政泰弘）で構成され、試験終了後、key code 開封前に全症例の調査表を確認した。その後、膿尿および細菌尿の採扱基本原則の取り決めを行ない、除外、脱落例の検討を行なった。

(2) 主治医判定

主治医は臨床症状および検査所見を指標に、著効、有効、やや有効、無効の4段階で臨床効果を判定した。

7. 副作用

除外および脱落症例を含むすべての検討可能症例について、自他覚的な副作用の有無および臨床検査値の変動について検討した。副作用または臨床検査値の異常変動が認められた場合には、その経過を可能な限り追跡するとともに薬剤との関連性について UTI 基準に従って判定した。

8. 有用性の判定

有用性の判定は主治医が有効性と安全性を総合的に判断し、一端を「非常に満足」、他端を「非常に不満」と記した 100 mm のアナログスケール上の適当な位置に「/」印を付して行なった。

9. 開鍵およびデータの解析

試験終了後、各施設の試験担当者の出席のもとに全症例の調査表記載内容を確認し、小委員会での症例の取り扱い、小委員会判定などに異議のないことが確認された後、コントローラーにより key code が開封された。

解析方法はデータの性質に応じて WILCOXON 順位和

検定 (Z_0)、 χ^2 検定 (χ^2_0)、直接確率計算法を用いた。() 内は検定統計量を示す。なお、検定の有意水準は両側 0.05 とした。

II. 試験成績

1. 含量および製剤学的試験

含量試験成績では、NY-198 カプセルおよび NFLX 錠ともに規格どおりの主薬が含有されており、両薬剤のプラセボには主薬を含む抗菌性物質が含有されていないことが確認された。また、それぞれの製剤学的試験も規格に適合していた。

2. 検討症例数

総投与症例は 312 例で、その内訳は NY-198 群で 156 例、NFLX 群で 156 例であった (Table 2)。このうち有効性評価対象例は、Table 3 に示す除外・脱落の 63 例を除く 249 例 (NY-198 群 122 例、NFLX 群 127 例)、安全性評価対象例は、自他覚的副作用に関してはキノロン系薬剤のアレルギー既往 4 例、初診時以降来院しなかった 3 例の計 7 例を除く 305 例 (NY-198 群 152 例、NFLX 群 153 例)、臨床検査値に関しては 245 例 (NY-198 群 118 例、NFLX 群 127 例) が評価可能であった。有用性については、有効性評価対象例の主治医判定を採択することとし、249 例 (NY-198 群 122 例、NFLX 群 127 例) が評価可能であった。

3. 背景因子




有効性評価対象例の背景因子として、性、年齢、体重、入院・外来、感染症診断名、尿路基礎疾患、カテーテル留置の有無、合併症の有無、アレルギー既往の有無、前治療抗菌剤の有無、併用薬の有無、UTI 疾患病態

Table 5. Organisms isolated from urine before treatment

Organism		NY-198	NFLX	Total	Statistical test
G (+)	<i>S. aureus</i>	4	5	9	$\chi^2_0 = 6.772$ (df = 14) $P_0 = 0.943$ NS
	<i>S. epidermidis</i>	6	8	14	
	<i>E. faecalis</i>	38	39	77	
	CNS	11	15	26	
	other enterococci	9	7	16	
	other GPC	3	3	6	
Sub-total		71	77	148	
G (-)	<i>E. coli</i>	29	23	52	
	<i>Citrobacter</i> sp.	5	1	6	
	<i>Klebsiella</i> sp.	10	10	20	
	<i>Enterobacter</i> sp.	12	8	20	
	<i>Serratia</i> sp.	11	10	21	
	<i>Proteus</i> sp.	6	5	11	
	<i>P. aeruginosa</i>	18	23	41	
	NF-GNR	26	23	49	
	other GNR	3	5	8	
Sub-total		120	108	228	
Total		191	185	376	

GPC : gram-positive cocci
 NF-GNR : glucose nonfermentative Gram-negative rods
 GNR : Gram-negative rods
 CNS : coagulase (-) staphylococcus

Table 6. Overall clinical efficacy evaluated by the committee

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy in bacteriuria	
	Drug					
Eliminated	NY-198	36	11	25	72 (59.0%)	
	NFLX	47	9	9	65 (51.2%)	
Decreased	NY-198	1	0	1	2 (1.6%)	
	NFLX	3	1	1	5 (3.9%)	
Replaced	NY-198	7	1	9	17 (13.9%)	
	NFLX	3	2	13	18 (14.2%)	
Unchanged	NY-198	5	3	23	31 (25.4%)	
	NFLX	5	3	31	39 (30.7%)	
Efficacy in pyuria		NY-198	49 (40.2%)	15 (12.3%)	58 (47.5%)	122
		NFLX	58 (45.7%)	15 (11.8%)	54 (42.5%)	127
 Excellent	NY-198	36 (29.5%)	overall efficacy rate NY-198 82/122 (67.2%) NFLX 75/127 (59.1%)			statistical test Z ₀ = -0.103 P ₀ = 0.918 NS E P ₀ = 0.228 NS E+M P ₀ = 0.192 NS
 Moderate	NY-198	46 (37.7%)				
 Poor (including failure)	NY-198	40 (32.8%)				
	NFLX	47 (37.0%)				
	NFLX	28 (22.0%)				
	NFLX	52 (40.9%)				

E : excellent vs. moderate+poor
 E+M : excellent+moderate vs. poor

Table 7. Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		Drug	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate	Statistical test
Monomicrobial infection	Group 1 (indwelling catheter)	NY-198	4 (3.3%)	0	2	2	50.0%	$Z_0 = -2.327$ $P_0 = 0.020 *$
		NFLX	10 (7.9%)	0	0	10	0%	E+M $P_0 = 0.066$
	Group 2 (Post prostatectomy)	NY-198	7 (5.7%)	0	5	2	71.4%	$Z_0 = -0.127$ $P_0 = 0.999$ NS
		NFLX	8 (6.3%)	2	2	4	50.0%	E $P_0 = 0.467$ NS E+M $P_0 = 0.608$ NS
	Group 3 (upper UTI)	NY-198	8 (6.6%)	2	4	2	75.0%	$Z_0 = 0.527$ $P_0 = 0.598$ NS
		NFLX	11 (8.7%)	5	3	3	72.8%	E $P_0 = 0.633$ NS E+M $P_0 = 1.000$ NS
	Group 4 (lower UTI)	NY-198	51 (41.8%)	20	18	13	74.5%	$Z_0 = 0.989$ $P_0 = 0.322$ NS
		NFLX	53 (41.7%)	27	14	12	77.3%	E $P_0 = 0.244$ NS E+M $P_0 = 0.820$ NS
	sub-total	NY-198	70 (57.4%)	22	29	19	72.9%	$Z_0 = 0.188$ $P_0 = 0.851$ NS
		NFLX	82 (64.6%)	34	19	29	64.6%	E $P_0 = 0.239$ NS E+M $P_0 = 0.298$ NS
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	NY-198	12 (9.8%)	0	2	10	16.7%	$Z_0 = 0.209$ $P_0 = 0.834$ NS
		NFLX	16 (12.6%)	1	2	13	18.8%	E $P_0 = 1.000$ NS E+M $P_0 = 1.000$ NS
	Group 6 (uncatheterized)	NY-198	40 (32.8%)	14	15	11	72.5%	$Z_0 = 0.006$ $P_0 = 0.995$ NS
		NFLX	29 (22.8%)	12	7	10	65.5%	E $P_0 = 0.623$ NS E+M $P_0 = 0.601$ NS
	sub-total	NY-198	52 (42.6%)	14	17	21	59.6%	$Z_0 = -0.606$ $P_0 = 0.544$ NS
		NFLX	45 (35.4%)	13	9	23	48.9%	E $P_0 = 1.000$ NS E+M $P_0 = 0.313$ NS
Total	NY-198	122 (100%)	36	46	40	67.2%	$Z_0 = -0.103$ $P_0 = 0.918$ NS	
	NFLX	127 (100%)	47	28	52	59.1%	E $P_0 = 0.228$ NS E+M $P_0 = 0.192$ NS	

* : significance level is $p=0.05$

E : excellent vs. moderate+poor

E+M : excellent+moderate vs. poor

群, 単独・混合感染, 起炎菌群, 膿尿の程度, 総菌数ならびに投与前分離菌について検討した。その結果, これらの背景因子の分布について両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 4)。

4. 投与前分離菌

NY-198 群では 122 例から 191 株, NFLX 群では

127 例から 185 株が分離された。これを菌種別にみると, Table 5 に示すようにグラム陽性菌は NY-198 群 71 株 (37%), NFLX 群 77 株 (42%), グラム陰性菌は NY-198 群 120 株 (63%), NFLX 群 108 株 (58%) であり, 菌種別の分離頻度を含めて両群間に有意な偏りは認められなかった。両群ともにグラム陽性菌では

Table 8. Overall clinical efficacy classified by the type of organisms

Type of organism		Drug	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate	Statistical test
Cases with G(+) infection	G(+)	NY-198	19	6	11	2	89.5%	$Z_0 = -1.165$ $P_0 = 0.244$ NS
		NFLX	34	11	10	13	61.8%	E $P_0 = 1.000$ NS E+M $P_0 = 0.055$ NS
	G(+)+G(+)	NY-198	8	3	4	1	87.5%	$Z_0 = -0.080$ $P_0 = 0.937$ NS
		NFLX	5	2	2	1	80.0%	E $P_0 = 1.000$ NS E+M $P_0 = 1.000$ NS
	sub-total	NY-198	27	9	15	3	88.9%	$Z_0 = -1.211$ $P_0 = 0.226$ NS
		NFLX	39	13	12	14	64.1%	E $P_0 = 1.000$ NS E+M $P_0 = 0.043$ *
Cases with G(-) infection	G(-)	NY-198	51	16	18	17	66.7%	$Z_0 = 1.007$ $P_0 = 0.314$ NS
		NFLX	48	23	9	16	66.7%	E $P_0 = 0.104$ NS E+M $P_0 = 1.000$ NS
	G(-)+G(-)	NY-198	15	4	4	7	53.3%	$Z_0 = -0.241$ $P_0 = 0.809$ NS
		NFLX	12	4	1	7	41.7%	E $P_0 = 1.000$ NS E+M $P_0 = 0.704$ NS
	sub-total	NY-198	66	20	22	24	63.6%	$Z_0 = 0.823$ $P_0 = 0.411$ NS
		NFLX	60	27	10	23	61.7%	E $P_0 = 0.100$ NS E+M $P_0 = 0.855$ NS
Cases with G(+)+G(-) infection	NY-198	29	7	9	13	55.1%	$Z_0 = -0.433$ $P_0 = 0.665$ NS	
	NFLX	28	7	6	15	46.4%	E $P_0 = 1.000$ NS E+M $P_0 = 0.600$ NS	

* : significance level is $p=0.05$

E : excellent vs. moderate+poor

E+M : excellent+moderate vs. poor

Enterococcus faecalis, グラム陰性菌では *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* の分離頻度が高かった。

MIC の測定が行なわれた菌株は NY-198 群で 191 株中 180 株 (94%), NFLX 群で 185 株中 164 株 (89%) であり, これらの菌株に対する両薬剤の MIC (接種菌量 10^8 cells/ml) 分布を Fig. 3 に示した。NY-198 群から分離された菌株に対する NY-198 の MIC 分布 (A) と NFLX 群から分離された菌株に対する NY-198 の MIC 分布 (C), および NY-198 群から分離された菌株に対する NFLX の MIC 分布 (B) と NFLX 群から分離された菌株に対する NFLX の MIC 分布 (D) とを比較検討した。両薬剤群から分離された NY-198 の MIC 分布 (A) と (C) の間および NFLX の

MIC 分布 (B) と (D) の間でもともに有意差は認められなかった。なお, 薬剤自体の抗菌力の差についても検討したが, NY-198 の MIC 分布 (A+C) と NFLX の MIC 分布 (B+D) の間に有意差は認められなかった。

5. 臨床効果判定

(1) 小委員会判定

小委員会を採用された NY-198 群 122 例, NFLX 群 127 例における臨床効果を Table 6 に示した。総合臨床効果では, NY-198 群で著効 36 例 (29.5%), 有効 46 例 (37.7%), NFLX 群で著効 47 例 (37.0%), 有効 28 例 (22.0%) であり, 有効率 (著効+有効の割合) は, NY-198 群 67.2%, NFLX 群 59.1% であり, 両群間に有意差は認められなかった。

Table 9. Efficacy in pyuria classified by the type of infection

Group	Drug	No. of patients	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared+ Decreased rate	Statistical test	
Monomicrobial infection	G-1	NY-198	4	0	1	3	25.0%	$Z_0 = 0.356$ $P_0 = 0.722$ NS
		NFLX	10	2	1	7	30.0%	CI $P_0 = 1.000$ NS CI+De $P_0 = 1.000$ NS
	G-2	NY-198	7	0	1	6	14.3%	$Z_0 = 1.117$ $P_0 = 0.264$ NS
		NFLX	8	2	1	5	37.5%	CI $P_0 = 0.467$ NS CI+De $P_0 = 0.569$ NS
	G-3	NY-198	8	4	2	2	75.0%	$Z_0 = -0.357$ $P_0 = 0.721$ NS
		NFLX	11	5	2	4	63.6%	CI $P_0 = 1.000$ NS CI+De $P_0 = 1.000$ NS
	G-4	NY-198	51	26	6	19	62.7%	$Z_0 = 1.106$ $P_0 = 0.269$ NS
		NFLX	53	32	7	14	73.6%	CI $P_0 = 0.430$ NS CI+De $P_0 = 0.293$ NS
	sub-total	NY-198	70	30	10	30	57.1%	$Z_0 = 0.891$ $P_0 = 0.373$ NS
		NFLX	82	41	11	30	63.4%	CI $P_0 = 0.417$ NS CI+De $P_0 = 0.506$ NS
Polymicrobial infection	G-5	NY-198	12	1	2	9	25.0%	$Z_0 = 0.061$ $P_0 = 0.951$ NS
		NFLX	16	2	2	12	25.0%	CI $P_0 = 1.000$ NS CI+De $P_0 = 1.000$ NS
	G-6	NY-198	40	18	3	19	52.5%	$Z_0 = 0.544$ $P_0 = 0.587$ NS
		NFLX	29	15	2	12	58.6%	CI $P_0 = 0.631$ NS CI+DE $P_0 = 0.634$ NS
	sub-total	NY-198	52	19	5	28	46.2%	$Z_0 = 0.085$ $P_0 = 0.932$ NS
		NFLX	45	17	4	24	46.7%	CI $P_0 = 1.000$ NS CI+De $P_0 = 1.000$ NS
Total	NY-198	122	49	15	58	52.5%	$Z_0 = 0.883$ $P_0 = 0.377$ NS	
	NFLX	127	58	15	54	57.5%	CI $P_0 = 0.442$ NS CI+De $P_0 = 0.447$ NS	

CI : cleared vs. decreased+unchanged

CI+De : cleared+decreased vs. unchanged

UTI 疾患病態群別の成績は Table 7 に示した。単独菌感染例全体での有効率は、NY-198 群が 72.9% (51/70), NFLX 群が 64.6% (53/82) であり、両群間に有意差は認められなかった。しかし、第1群のカテーテル留置例での有効率は、NY-198 群が 50.0% (2/4), NFLX 群が 0% (0/10) であり、両群間に有意差が認められた ($p < 0.05$)。複数菌感染例での有効率は NY-198 群が 59.6% (31/52), NFLX 群が 48.9% (22/45) であり、

両群間に有意差は認められなかった。

起炎菌別に層別した成績を Table 8 に示したが、グラム陽性菌による単独菌感染例での有効率は、NY-198 群が 89.5% (17/19), NFLX 群が 61.8% (21/34) であり、グラム陽性菌同士の複数菌感染例を含めたグラム陽性菌感染例での NY-198 群の有効率 88.9% は NFLX 群の有効率 64.1% に比して有意に優る成績であった ($p < 0.05$)。なお、感染部位 (診断名別)、前治療抗菌剤

Table 10. Efficacy in bacteriuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of patients	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eliminated+ Decreased rate	Statistical test	
Monomicrobial infection	G-1	NY-198	4	2	0	2	0	50.0%	$Z_0 = -2.638$ $p_0 = 0.008$ *
		NFLX	10	0	0	3	7	0 %	El $p_0 = 0.066$ NS El+De $p_0 = 0.066$ NS
	G-2	NY-198	7	5	0	0	2	71.4%	$Z_0 = -0.529$ $p_0 = 0.597$ NS
		NFLX	8	4	0	2	2	50.0%	El $p_0 = 0.608$ NS El+De $p_0 = 0.608$ NS
	G-3	NY-198	8	5	1	0	2	75.0%	$Z_0 = 0.502$ $p_0 = 0.616$ NS
		NFLX	11	8	0	2	1	72.7%	El $p_0 = 1.000$ NS El+De $p_0 = 1.000$ NS
	G-4	NY-198	51	33	1	6	11	66.7%	$Z_0 = 0.073$ $p_0 = 0.942$ NS
		NFLX	53	34	2	7	10	67.9%	El $p_0 = 1.000$ NS El+De $p_0 = 1.000$ NS
	sub-total	NY-198	70	45	2	8	15	67.1%	$Z_0 = -0.931$ $p_0 = 0.352$ NS
		NFLX	82	46	2	14	20	58.5%	El $p_0 = 0.324$ NS El+De $p_0 = 0.315$ NS
Polymicrobial infection	G-5	NY-198	12	2	0	2	8	16.7%	$Z_0 = 0.218$ $p_0 = 0.827$ NS
		NFLX	16	3	0	3	10	18.8%	El $p_0 = 1.000$ NS El+De $p_0 = 1.000$ NS
	G-6	NY-198	40	25	0	7	8	62.5%	$Z_0 = -0.656$ $p_0 = 0.512$ NS
		NFLX	29	16	3	1	9	65.5%	El $p_0 = 0.623$ NS El+De $p_0 = 1.000$ NS
	sub-total	NY-198	52	27	0	9	16	51.9%	$Z_0 = -1.020$ $p_0 = 0.308$ NS
		NFLX	45	19	3	4	19	48.9%	El $p_0 = 0.416$ NS El+De $p_0 = 0.840$ NS
Total	NY-198	122	72	2	17	31	60.7%	$Z_0 = -1.168$ $p_0 = 0.243$ NS	
	NFLX	127	65	5	18	39	55.1%	El $p_0 = 0.252$ NS El+De $p_0 = 0.441$ NS	

* : significance level is $p=0.05$

El : eliminated vs. decreased+replaced+unchanged

El+De : eliminated+decreased vs. replaced+unchanged

の有無, カテーテル留置の有無, 合併症の有無, 投与前膿尿の程度などの背景因子別に層別して両薬剤群の有効率を比較検討したが, いずれも両群間に有意差は認められなかった。

膿尿に対する効果は, NY-198 群で正常化 49 例 (40.2%), 改善 15 例 (12.3%), 不変 58 例 (47.5%), NFLX 群で正常化 58 例 (45.7%), 改善 15 例

(11.8%), 不変 54 例 (42.5%) であり, 両群間に有意差は認められなかった (Table 9)。また, 疾患病態群別ならびに各背景因子別に比較した成績においても, 両群間に有意差は認められなかった。

細菌尿に対する効果を同様に比較検討した (Tables 10, 11)。NY-198 群では陰性化 72 例 (59.0%), 減少 2 例 (1.6%), 菌交代 17 例 (13.9%), 不変 31 例

Table 11. Efficacy in bacteriuria classified by type of organism

Type of organisms	Drug	No. of patients	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Eliminated+ Decreased rate	Statistical test	
Cases of G(+) infection	G(+)	NY-198	19	15	0	3	1	78.9%	$Z_0 = -2.314$ $P_0 = 0.021$ *
		NFLX	34	16	1	8	9	50.0%	El $P_0 = 0.041$ * El+De $P_0 = 0.046$ *
	G(+) + G(+)	NY-198	8	7	0	0	1	87.5%	$Z_0 = -0.992$ $P_0 = 0.321$ NS
		NFLX	5	3	1	0	1	80.0%	El $P_0 = 0.510$ NS El+De $P_0 = 1.000$ NS
	sub-total	NY-198	27	22	0	3	2	81.5%	$Z_0 = -2.628$ $P_0 = 0.009$ *
		NFLX	39	19	2	8	10	53.8%	El $P_0 = 0.010$ * El+De $P_0 = 0.034$ *
Cases of G(-) infection	G(-)	NY-198	51	30	2	5	14	62.7%	$Z_0 = 0.418$ $P_0 = 0.676$ NS
		NFLX	48	30	1	6	11	64.6%	El $P_0 = 0.837$ NS El+De $P_0 = 1.000$ NS
	G(-) + G(-)	NY-198	15	6	0	3	6	40.0%	$Z_0 = 0.0$ $P_0 = 1.000$ NS
		NFLX	12	5	0	2	5	41.7%	El $P_0 = 1.000$ NS El+De $P_0 = 1.000$ NS
	sub-total	NY-198	66	36	2	8	20	57.6%	$Z_0 = 0.444$ $P_0 = 0.657$ NS
		NFLX	60	35	1	8	16	60.0%	El $P_0 = 0.721$ NS El+De $P_0 = 0.857$ NS
Cases of G(+)+G(-) infection	NY-198	29	14	0	6	9	48.3%	$Z_0 = -0.889$ $P_0 = 0.374$ NS	
	NFLX	28	11	2	2	13	46.4%	El $P_0 = 0.596$ NS El+De $P_0 = 1.000$ NS	

* : significance level $p=0.05$

El : eliminated vs. decreased+replaced+unchanged

El+De : eliminated+decreased vs. replaced+unchanged

(25.4%), NFLX 群では陰性化 65 例 (51.2%), 減少 5 例 (3.9%), 菌交代 18 例 (14.2%), 不変 39 例 (30.7%) であり, 両群間に有意差は認められなかった。UTI 疾患病態群別では第 1 群のカテーテル留置例で, NY-198 群が陰性化 2 例 (50.0%), 菌交代 2 例 (50.0%), NFLX 群が菌交代 3 例 (30.0%), 不変 7 例 (70.0%) であり, 両群間に有意差が認められた ($p < 0.01$) が, その他の疾患病態群別では, 両群間に差は認められなかった (Table 10)。グラム陽性菌とグラム陰性菌に層別して検討した成績では, Table 11 の如くグラム陽性菌感染例での細菌尿に対する効果は NY-198 群が有意に優れており, 細菌尿陰性化率は NY-198 群が 81.5% (22/27), NFLX 群が 48.7% (19/39) であった。なお, その他の背景因子別に比較した成績において

は両群間に差は認められなかった。

細菌学的効果を Table 12 に, MIC との関係を Table 13 に示した。全体の菌消失率は NY-198 群が 80.6% (154/191), NFLX 群が 73.5% (136/185) であり, 両群間に有意差は認められなかった。このうちグラム陽性菌全体では, NY-198 群が 91.5% (65/71), NFLX 群が 75.3% (58/77) であり, 両群間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。グラム陰性菌全体の菌消失率は, NY-198 群が 74.2% (89/120), NFLX 群が 72.2% (78/108) であり, 両群間に差は認められなかった。菌種別に検討すると, *E. faecalis* で NY-198 群が 89.5% (34/38), NFLX 群が 69.2% (27/39) であり, 両群間に有意差が認められた ($p < 0.05$) が, 他の菌種においては両群間に差は認められなかった。

Table 12. Bacteriological response

	Isolate	Drug	No. of strains	Eradicated	Persisted**	Statistical test
G (+)	<i>S. aureus</i>	NY-198	4	4 (100.0%)	0	—
		NFLX	5	5 (100.0%)	0	
	<i>S. epidermidis</i>	NY-198	6	6 (100.0%)	0	$P_0=0.209$ NS
		NFLX	8	5 (62.5%)	3	
	<i>E. faecalis</i>	NY-198	38	34 (89.5%)	4	$P_0=0.047$ *
		NFLX	39	27 (69.2%)	12	
	CNS	NY-198	11	9 (81.8%)	2	$P_0=1.000$ NS
NFLX		15	13 (86.7%)	2		
other enterococci	NY-198	9	9 (100.0%)	0	$P_0=0.175$ NS	
	NFLX	7	5 (71.4%)	2		
other GPC	NY-198	3	3 (100.0%)	0	—	
	NFLX	3	3 (100.0%)	0		
sub-total	NY-198	71	65 (91.5%)	6	$P_0=0.009$ *	
	NFLX	77	58 (75.3%)	19		
G (-)	<i>E. coli</i>	NY-198	29	24 (82.8%)	5	$P_0=1.000$ NS
		NFLX	23	20 (87.0%)	3	
	<i>Citrobacter</i> sp.	NY-198	5	5 (100.0%)	0	$P_0=0.167$ NS
		NFLX	1	0 (0.0%)	1	
	<i>Klebsiella</i> sp.	NY-198	10	9 (90.0%)	1	$P_0=1.000$ NS
		NFLX	10	8 (80.0%)	2	
	<i>Enterobacter</i> sp.	NY-198	12	8 (66.7%)	4	$P_0=1.000$ NS
		NFLX	8	6 (75.0%)	2	
	<i>Serratia</i> sp.	NY-198	11	9 (81.8%)	2	$P_0=0.361$ NS
		NFLX	10	6 (60.0%)	4	
	<i>Proteus</i> sp.	NY-198	6	5 (83.3%)	1	$P_0=1.000$ NS
NFLX		5	5 (100.0%)	0		
<i>P. aeruginosa</i>	NY-198	18	7 (38.9%)	11	$P_0=0.752$ NS	
	NFLX	23	11 (47.8%)	12		
NF-GNR	NY-198	26	19 (73.1%)	7	$P_0=1.000$ NS	
	NFLX	23	17 (73.9%)	6		
other GNR	NY-198	3	3 (100.0%)	0	—	
	NFLX	5	5 (100.0%)	0		
sub-total	NY-198	120	89 (74.2%)	31	$P_0=0.766$ NS	
	NFLX	108	78 (72.2%)	30		
Total	NY-198	191	154 (80.6%)	37	$P_0=0.111$ NS	
	NFLX	185	136 (73.5%)	49		

※ : regardless of bacterial count

* : significance level $p=0.05$

MIC と菌消失に関しては、両群ともに比較的良好に相関し、全菌株でみた場合の菌消失率は、NY-198 群では MIC 値 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株で 93.6% (117/125), MIC 値 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上で 52.7% (29/55), NFLX 群ではそれぞれ 90.7% (98/108), 42.9% (24/56) であっ

た。

投与後出現菌は NY-198 群で 36 株、NFLX 群で 37 株認められたが、特定の菌種が多く出現することもなく、その出現頻度においても両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 14)。

Table 13-1. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Inoculum size 10^6 cells/ml	Not done	Total	Eradicated (%)		
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50					100	>100
<i>S. aureus</i>	NY-198					1/1	1/1	1/1										4/4	100.0
	NFLX					1/1	1/1	2/2										5/5	100.0
CNS	NY-198					1/1	1/1			1/1	1/1							3/3	100.0
	NFLX									1/1	1/1							3/3	100.0
<i>S. epidermidis</i>	NY-198	1/1				1/1	2/2	1/1										6/6	100.0
	NFLX					1/1	3/3	1/1							0/1			5/8	62.5
<i>S. saprophyticus</i>	NY-198													1/1				1/1	100.0
	NFLX																		
<i>S. simulans</i>	NY-198					1/1										1/1		1/1	100.0
	NFLX					1/1	1/1											2/2	100.0
<i>S. xylostrus</i>	NY-198																		
	NFLX			1/1														1/1	100.0
<i>S. haemolyticus</i>	NY-198					1/1	1/1							1/1	1/2	0/1		5/7	71.4
	NFLX					0/1	0/1								1/2	1/2		1/3	33.3
<i>S. hominis</i>	NY-198												2/2					2/2	100.0
	NFLX																		
<i>S. capitis</i>	NY-198						1/1											2/2	100.0
	NFLX						1/1							1/1				2/2	100.0
<i>S. sciuri</i>	NY-198					1/1	1/1							1/1				1/1	100.0
	NFLX																	1/1	100.0
Group B streptococci	NY-198																	1/1	100.0
	NFLX																		
Group D streptococci	NY-198																	1/1	100.0
	NFLX																	1/1	100.0
<i>Micrococcus</i> sp.	NY-198						1/1											1/1	100.0
	NFLX																		
<i>E. faecalis</i>	NY-198						2/2	10/10	6/8						0/1	1/2		34/38	89.5
	NFLX					1/1	2/2	14/16	6/7	0/1	1/3	0/1	0/2	2/3	1/3	27/39		27/39	69.2
<i>E. faecium</i>	NY-198						2/2											5/5	100.0
	NFLX						2/2	3/3							0/1	0/1		2/4	50.0

GNS : coagulase (-) staphylococcus

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 13-2. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Inoculum size 10^6 cells/ml					Total	Not done	Eradicated (%)										
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100															
G (+)	<i>E. durans</i>	NY-198																				1/1		100.0						
		NFLX								1/1																				
	<i>E. avium</i>	NY-198																												
		NFLX								1/1	1/1															3/3	100.0			
<i>Enterococcus</i> sp.	NY-198																													
	NFLX																									1/1	100.0			
GPC	NY-198																													
	NFLX																									1/1	100.0			
sub-total	NY-198 (%)	1/1																									65/71	91.5		
	NFLX (%)	100.0				2/2	100.0	6/6	100.0	100.0	5/5	21/21	13/13	7/9	3/3	100.0	33.3	2/4	2/2	100.0	100.0	3/6	0/3	3/6	6/9	55/77	75.3			
<i>E. coli</i>	NY-198																											3/4	24/29	82.8
	NFLX		6/6	9/9	1/1	1/1	2/2																				2/3	20/23	87.0	
<i>C. freundii</i>	NY-198																											4/4	100.0	
	NFLX					1/1	1/1																				0/1	0/1	0.0	
<i>C. diversus</i>	NY-198																											1/1	100.0	
	NFLX																													
<i>K. pneumoniae</i>	NY-198																											5/6	83.3	
	NFLX					1/1	1/1																				7/9	77.8		
<i>K. oxytoca</i>	NY-198																											4/4	100.0	
	NFLX		1/1																								1/1	100.0		
<i>E. cloacae</i>	NY-198																											3/6	50.0	
	NFLX		1/1																								2/3	66.7		
<i>E. aerogenes</i>	NY-198																											1/1	100.0	
	NFLX																										1/2	50.0		
<i>E. agglomerans</i>	NY-198																											2/2	100.0	
	NFLX																										3/3	100.0		
<i>E. intermedium</i>	NY-198																											2/3	66.7	
	NFLX																													

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

GPC : Gram-positive cocci

Table 13-3. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total	Eradicated (%)					
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100				
<i>S. marcescens</i>	NY-198																		7/8	87.5	
	NFLX			1/1				2/2	1/1										5/9	55.6	
<i>S. liquefaciens</i>	NY-198																		1/1	100.0	
	NFLX							1/1											1/1	100.0	
<i>Serratia</i> sp.	NY-198																		1/2	50.0	
	NFLX																				
<i>P. vulgaris</i>	NY-198				2/2															2/2	100.0
	NFLX		2/2																2/2	100.0	
<i>P. mirabilis</i>	NY-198				2/2		1/1				0/1								3/4	75.0	
	NFLX			2/2	1/1														3/3	100.0	
<i>M. morgani</i>	NY-198			1/1	1/1														2/2	100.0	
	NFLX		1/1	1/1			1/1												3/3	100.0	
<i>P. stuartii</i>	NY-198																				
	NFLX															1/1			1/1	100.0	
<i>P. rettgeri</i>	NY-198																				
	NFLX														1/1				1/1	100.0	
<i>A. hydrophila</i>	NY-198																				
	NFLX			1/1																1/1	100.0
<i>P. aeruginosa</i>	NY-198																				
	NFLX					1/1	1/2	2/2	2/2	1/1	2/2	0/3	2/3	0/1	0/2	1/1	1/3	0/2	0/4	7/18	38.9
<i>P. putida</i>	NY-198																				
	NFLX														0/1				0/1	0.0	
<i>P. fluorescens</i>	NY-198																				
	NFLX																1/1			1/1	100.0
<i>P. cepacia</i>	NY-198																				
	NFLX							1/1	1/1	0/1	1/1								3/4	75.0	
<i>X. maltophilia</i>	NY-198																				
	NFLX							1/1											1/1	100.0	
<i>P. pickettii</i>	NY-198																				
	NFLX															0/1			0/1	0.0	
																			1/1	100.0	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

G (-)

Table 13-4. Relation between MIC and bacteriological response

Isolate	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size 10^6 cells/ml				Total	Eradicated (%)		
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Not done						
																	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
<i>Flavobacterium</i> sp.	NY-198 NFLX																			1/2	50.0	
	NFLX																				1/1	100.0
<i>F. meningosepticum</i>	NY-198 NFLX																				3/3	100.0
	NFLX						1/1	1/1													1/1	100.0
<i>F. indologenes</i>	NY-198 NFLX																				1/2	50.0
	NFLX																				1/2	50.0
<i>F. odoratum</i>	NY-198 NFLX																				1/1	100.0
	NFLX																				2/3	66.7
<i>A. calcoaceticus</i>	NY-198 NFLX																				6/6	100.0
	NFLX						5/5	1/1													7/8	87.5
<i>Acinetobacter</i> sp.	NY-198 NFLX																				1/1	100.0
	NFLX																					
<i>A. faecalis</i>	NY-198 NFLX																				2/2	100.0
	NFLX						1/1														0/2	0.0
<i>A. denitrificans</i>	NY-198 NFLX																				1/2	50.0
	NFLX																					
<i>A. xylooxidans</i>	NY-198 NFLX																				0/1	0.0
	NFLX																				0/1	0.0
NF-GNR	NY-198 NFLX																				0/1	0.0
	NFLX																				0/1	0.0
sub-total	NY-198 (%)			9/9	27/27	4/4	9/9	5/7	8/11	7/10	0/2	4/10	2/6	3/5	5/11	6/9	89/120					74.2
	NFLX (%)	1/1	11/11	16/16	8/8	1/1	4/5	3/3	4/6	6/9	3/5	2/3	2/5	2/7	7/16	8/12	78/108					72.2
Total	NY-198 (%)	1/1	11/11	17/17	8/8	3/3	13/15	10/10	20/24	15/19	4/7	3/6	5/11	2/10	10/22	14/21	136/185					73.5
	NFLX (%)	1/1	11/11	17/17	8/8	3/3	13/15	10/10	20/24	15/19	4/7	3/6	5/11	2/10	10/22	14/21	136/185					73.5

G (-)

NF-GNR : glucose-nonfermentative Gram-negative rods

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 14. Strains appearing after treatment

Isolate		No. of strains*	
		NY-198	NFLX
G (+)	<i>S. aureus</i>		2
	CNS	1	
	<i>S. epidermidis</i>	2	3
	<i>S. simulans</i>	1	
	<i>S. colnii</i>		1
	<i>S. haemolyticus</i>	5	5
	<i>S. hominis</i>		2
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	
	<i>S. sanguis</i>		1
	<i>S. lactis</i>		1
	Group B streptococci	1	
	<i>E. faecalis</i>	2	1
G (-)	<i>C. freundii</i>	1	
	<i>S. marcescens</i>		2
	<i>S. liquefaciens</i>	3	1
	<i>P. vulgaris</i>		1
	<i>M. morgani</i>	2	
	<i>P. rettgeri</i>		1
	<i>P. aeruginosa</i>		3
	<i>P. putida</i>	1	
	<i>P. stutzeri</i>	2	
	<i>P. mendocina</i>		1
	<i>X. maltophilia</i>	1	
	<i>P. vesicularis</i>		1
	<i>P. diminuta</i>		1
	<i>F. meningosepticum</i>		1
	<i>F. indologenes</i>	3	
	<i>F. odoratum</i>	1	
	<i>Moraxella</i> sp.	1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	
	<i>A. faecalis</i>		2
	<i>A. denitrificans</i>	2	1
F-GNR		1	
NF-GNR	1		
Fungi	4	5	

* : Regardless of bacterial count

Isolate	NY-198	NFLX	Total	Statistical test
G (+)	13	16	29	$\chi^2_0 = 0.665$ (df=2) $P_0 = 0.717$ NS
G (-)	19	16	35	
Fungi	4	5	9	
Total	36	37	73	

(2) 主治医判定

主治医判定は Table 15 に示したとおりであり、NY-198 群で著効 36 例 (29.5%)、有効 44 例 (36.1%)、やや有効 13 例 (10.7%)、無効 29 例 (23.8%)、NFLX 群で著効 48 例 (37.8%)、有効 25 例 (19.7%)、

やや有効 17 例 (13.4%)、無効 37 例 (29.1%) であり、両群間に有意差は認められなかった。

6. 副作用

305 例について検討されたが、自覚的な副作用の発現例は NY-198 群で 152 例中 7 例 (4.6%)、NFLX 群

Table 15. Clinical efficacy evaluated by doctors

Drug	No. of patients	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Excellent + moderate rate	Statistical test
NY-198	122	36	44	13	29	65.6%	$Z_0 = -0.028$
NFLX	127	48	25	17	37	57.5%	$P_0 = 0.978$ NS
							E $P_0 = 0.182$ NS
							E+M $P_0 = 0.196$ NS

E : excellent vs. moderate+fair+poor

E+M : excellent+moderate vs. fair+poor

Table 16. Side-effects

Drug	Age (yrs)	Symptom	Severity*	Date of onset	Relation to the drug	Administration	Ratio of appearance	Statistical test
NY-198	50	eruption	#	4	possible	continued	7/152 (4.6%)	$P_0 = 0.378$ NS
	76	rash	+	3	probable	discontinued		
	49	diarrhoea	##	3	probable	discontinued		
	89	diarrhoea	##	1	definite	discontinued		
	60	headache abdominal pain	##	2	definite	discontinued		
	53	nausea	+	2	possible	discontinued		
	70	nausea	+	1	possible	continued		
NFLX	70	thirst	+	2	possible	continued	4/153 (2.6%)	
	22	abdominal pain	##	4	probable	discontinued		
	75	loose stool pruritus ani	+	1	possible	continued		
	65	stomachache nausea	##	3	probable	discontinued		

* #: discontinued due to side effect

: treatment for side effect necessary, and continued

+ : treatment for side effect not necessary, and continued

で 153 例中 4 例 (2.6%) であり、これらの発現頻度に両群間に有意差は認められなかった。

副作用の内訳は Table 16 に示すとおりである。NY-198 群で 7 例中 4 例、NFLX 群で 4 例中 3 例が消化器症状であり、投与中止例は NY-198 群で 5 例 (頭痛・腹痛 1 例、下痢 2 例、悪心 1 例、発疹 1 例)、NFLX 群で 2 例 (腹痛、胃痛・嘔気各 1 例) に認められたが、いずれも投与中止後症状が改善または消失した。他の 4 例はいずれも継続投与が可能な症例で投与終了後症状が消失した。

臨床検査値異常は Table 17 に示したように NY-198 群で 118 例中 9 例 (7.6%)、NFLX 群で 127 例中 3 例 (2.4%) に認められたが、これらの発現頻度に両群間に有意差は認められなかった。

なお、キノロン系薬剤に対するアレルギー既往の理由

で安全性除外となった 4 例中 2 例にアレルギー症状 (発疹、薬疹各 1 例) が認められた。

7. 有用性

臨床効果と安全性を総合的に判断して主治医が判定した有用性の成績を Fig. 4 に示したが、両群間に有意差は認められなかった。

III. 考察

近年、合成抗菌剤の開発は目ざましいものがあり、広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有するいわゆる新キノロン系合成抗菌剤が臨床の場で広く使用されるに至った。NY-198 は NFLX, ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) に次いで開発された新キノロン系合成抗菌剤で、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌および嫌気性菌に至るまで広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する。また本剤の経口投与後の

Table 17. Abnormal laboratory findings

Drug	Age (yrs)	Item	Relation to the drug	Ratio of appearance	Statistical test
NY-198	76	Eosino ↑	probable	9/118 (7.6%)	$P_0=0.076$ NS
	87	Eosino ↑ · Neutro ↓	possible		
	62	GOT ↑	possible		
	57	GOT · GPT · Al-P · γ -GTP ↑	possible		
	52	Al-P ↑	probable		
	73	BUN ↑	possible		
	70	BUN ↑	possible		
	44	BUN · Cr. ↑	possible		
83	BUN · Cr. ↑	possible			
NFLX	60	WBC ↓	possible	3/127 (2.4%)	
	83	GOT · GPT · Al-P · LDH ↑	possible		
	62	K ↑ · urinary Casts	possible		

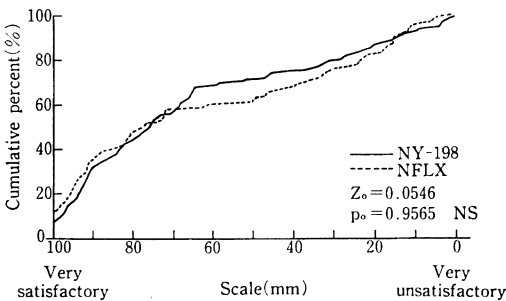


Fig. 4. Clinical value evaluated by doctors

吸収は極めて良好で、血中濃度の peak は 100 mg 投与時 1.2 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与時 1.9 $\mu\text{g/ml}$ と用量依存的であり、血中半減期は 6～8 時間と、これまでの合成抗菌剤の中では最も持続的である。各組織への移行性も良好で、尿中には約 80% が 48 時間以内に未変化体のまま排泄される¹⁾。以上の抗菌活性や体内動態からすると、本剤は尿路感染症に対して高い有用性が期待され、事実 open trial の臨床成績も満足すべき成績であった^{1,4)}。

今回、NY-198 の複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性を客観的に評価する目的で、NFLX を対照薬として二重盲検法による比較試験を行なった。対照薬は NY-198 と同じキノロン系合成抗菌剤の中で、先に述べた理由により NFLX が適切であると考え選択した。両剤は抗菌スペクトル、抗菌力の点ではほぼ同程度ではあるものの、体内動態の面ではかなり異なっていると言える。健康人での cross-over 法による NY-198 および NFLX の体内動態の成績⁵⁾によると、200 mg 経口投与

した時の比較で、最高血中濃度 (1 h) は NY-198 が 1.84 $\mu\text{g/ml}$, NFLX が 0.97 $\mu\text{g/ml}$, $t_{1/2\beta}$ は NY-198 が 8.32 h, NFLX が 2.94 h, 8 h 後の血中濃度は NY-198 が 0.60 $\mu\text{g/ml}$, NFLX が 0.23 $\mu\text{g/ml}$, また累積尿中排泄率 (0～12 h) は NY-198 が 53.4%, NFLX が 30.8% と報告されている。したがって両剤の投与量については、それぞれの臨床的検討成績¹⁻⁴⁾における複雑性尿路感染症に対する至適投与量、すなわち NY-198 は 1 日 600 mg (分 3), NFLX は 1 日 800 mg (分 4) で検討することとした。

なお、両群の各種背景因子の分布ならびに投与前分離菌の MIC 分布について検討したが、両群間に有意な偏りは認められず、ほぼ同質の集団における比較試験が行ない得たものと考えられる。

1) 抗菌力

今回の検討に際し、分離された尿中細菌のうち、MIC を測定し得た 344 株 (NY-198 群 180 株, NFLX 群 164 株) に対する NY-198 および NFLX の MIC₅₀ 値 (接種菌量 10⁶ CFU/ml) はともに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。これをグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて検討してみても、両薬剤の MIC₅₀ 値はいずれも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と全く同じ値であった。同様に、両薬剤群から分離された菌株に対する NY-198 の MIC 分布 (A+C) と NFLX の MIC 分布 (B+D) の間にも有意差は認められなかった。

個々の菌種の MIC についてみると、*S. epidermidis* においては NY-198 群で 6 株中全株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に、NFLX 群で 7 株中 5 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下、2 株が

50 µg/ml 以上に分布していた。*A. calcoaceticus* においては、NY-198 群では6株中全株が3.13 µg/ml 以下に分布していたが、NFLX 群では3.13 µg/ml 以下に分布していたのは8株中1株に過ぎず、3株が6.25 µg/ml、4株が25 µg/ml 以上に分布していた。*E. faecalis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では両群の MIC 分布はほぼ同等であり、他の菌株においても両群間に特異的な差はみられなかった。

2) 臨床効果

総合臨床効果についてみると、UTI 基準による有効率は NY-198 群が 67.2%、NFLX 群が 59.1% であった。この成績はすでに検討された NY-198 の open trial での成績¹⁾ 71.2%、用量比較試験⁵⁾での1日600mg(分3)投与の成績67.3%とほぼ同様の成績であった。複雑性尿路感染症を対象として行なわれた新キノロン系合成抗菌剤の最近の比較検討では、NFLX^{2,3)}の有効率が71.1%、67.6%、OFLX⁹⁾が80.9%、ENX¹⁰⁾が80.6%、CPFX³⁾が73.5~79.4%であった。以上の成績を今回の成績と比較することは背景因子の相違などにより必ずしも適切でないが、NFLXの有効率が従来の成績^{2,3,11)}より、やや低率であったと言える。このことは、1984年以降新キノロン剤の臨床の場における使用頻度の急上昇とともに、その耐性菌が少しずつ出現してきていること^{12,13)}が関与しているものと思われる。さらにNFLXも含めた従来の新キノロン系合成抗菌剤の比較試験における入院症例の占める割合がNFLX²⁾では31.3%(40/128)、OFLX⁹⁾では30.4%(35/115)、ENX¹⁰⁾では23.3%(30/129)、CPFX³⁾では20.7%(29/140)といずれも20~30%であったのに対し、今回の検討ではNY-198群が41.0%(50/122)、NFLX群が43.3%(55/127)と、両群ともに入院症例の占める割合の高かったことも影響しているものと考えられた。なお、今回の成績を入院・外来別に層別して検討したところ、有意の差ではないが、NY-198群では入院症例での有効率が56.0%(28/50)、外来症例が75.0%(54/72)、NFLX群では入院症例が47.3%(26/55)、外来症例が68.1%(49/72)であり、両群ともに、入院症例に比べ外来症例での有効率が約20%高かった。

一方、UTI 疾患病態群別に検討した成績においては、第1群のカテーテル留置例で NY-198 群が有意に優れていた ($p < 0.05$) が他の群では有意差は認められなかった。また、グラム陽性菌感染例での有効率は先に述べた如く、NY-198 群が 88.9%、NFLX 群が 64.1% であり、NY-198 群の方が有意に優れていた。グラム陽性菌感染例の背景に関しては、投与前分離菌の菌種、MIC 分布を含めて両群間に有意な偏りは認められなかったも

の、*E. faecalis* ならびにグラム陽性菌全体に対する菌消失率は NY-198 群が有意に優れており、この細菌学効果の差がグラム陽性菌感染例に対する臨床効果に反映されたものと考えられた。

グラム陽性菌に対する細菌学効果については、比較的多く分離された *S. epidermidis*, *E. faecalis* の菌消失率が NY-198 群で 100%、89.5%、NFLX 群で 62.5%、69.2% であり、グラム陽性菌全体の菌消失率は NY-198 群で 91.5%、NFLX 群で 75.3% であった。グラム陽性菌に対する MIC と菌消失との関連についてみると、菌消失率は NY-198 群では MIC 値 25 µg/ml 以下の菌株で 96.7% (58/60)、MIC 値 50 µg/ml 以上の菌株で 55.6% (5/9)、NFLX 群では MIC 値 6.25 µg/ml 以下の菌株で 91.7% (44/48)、MIC 値 12.5 µg/ml 以上の菌株で 40.0% (8/20) であった。両薬剤群間における MIC 自体の分布に差がみられないことより、この菌消失率は両薬剤の体内動態の差に起因するものと思われる。

一方、グラム陰性菌に対する細菌学効果については、グラム陰性菌全体の菌消失率は NY-198 群で 74.2%、NFLX 群で 72.2% と全く差がみられず、MIC と菌消失率との関係においても両群に差がみられなかった。なお、比較的多く分離された *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の菌消失率は、NY-198 群が 82.8%、87.5%、38.9%、NFLX 群が 87.0%、55.6%、47.8% であった。*S. marcescens* に対する NY-198 群の菌消失率 87.5% (7/8) は評価に値すると思われたが、*P. aeruginosa* の菌消失率は両群ともにやや低い成績であった。この両剤に限らず、*P. aeruginosa* に対する新キノロン系薬剤の感受性率は 1984 年以降、急速に低下しており、今後の問題である。

3) 副作用

自他覚的副作用は NY-198 群で 152 例中 7 例 (4.6%)、NFLX 群で 153 例中 4 例 (2.6%) に認められたが、重篤なものはなく、いずれも継続投与中または投与中止後、症状が消失した。本剤と同系統の薬剤である ENX はフェンブフェンとの併用において、痙攣が発現したという報告¹⁴⁾があり、新キノロン系薬剤と非ステロイド性鎮痛消炎剤との併用による痙攣誘発の問題が、近年クローズアップされている。そこで、今回の検討ではフェンブフェンを含む非ステロイド性鎮痛消炎剤との併用を禁じたが、NY-198 群の 1 例にボルタレン坐薬との併用、NFLX 群の 1 例にインダメタシン坐薬との併用がみられた。しかし、この 2 例には痙攣はもとより他の自他覚的副作用も認められなかった。また、NY-198 の全国で実施された open trial での臨床的検討¹⁾においても、

非ステロイド性鎮痛消炎剤との併用例が 48 例にみられたが、いずれも問題となる副作用は認められなかった。

また、中枢神経系に対する副作用も、今回の成績では NY-198 群で頭痛が 1 例 (0.7%) に認められただけであった。

なお、NFLX についても本試験での副作用の発現頻度および症状は、従来の報告とはほぼ同様であった^{2,3,11)}。

臨床検査値異常は NY-198 群 118 例中 9 例 (7.6%)、NFLX 群 127 例中 3 例 (2.4%) に認められたが、いずれも軽度の変動で、両群間に有意差は認められなかった。また、両薬剤の臨床検査値異常の発現頻度、内訳は従来の成績とはほぼ同等であった。

以上の成績より、NY-198 は複雑性尿路感染症に対して 1 日 600 mg (分 3) 投与で NFLX 800 mg (分 4) 投与と同様の有効性を示し、安全性も高いことから、有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 第 35 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム (3)、NY-198、盛岡、1987
- 2) 守殿貞夫、他 (7 施設および関連施設)：複雑性尿路感染症に対する norfloxacin (AM-715) と pipemidic acid の二重盲検法による比較検討。Chemotherapy 30 : 1182~1211, 1982
- 3) 熊澤浄一、他 (18 施設および関連施設)：複雑性尿路感染症に対する ciprofloxacin (BAYo 9867) と norfloxacin の比較試験。西日本泌尿器科 49 : 1619~1653, 1987
- 4) 那須良次、他 (10 施設)：NY-198 の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S-2) : 974~998, 1988
- 5) 熊澤浄一、他 (22 施設)：複雑性尿路感染症に対する NY-198 の用量比較試験。西日本泌尿器科 50 : 2173~2190, 1988
- 6) UTI 研究会 (代表 大越正秋)：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34 : 409~441, 1986
- 7) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 8) 藤井 明、他 (5 施設)：泌尿器科領域における NY-198 の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 36(S-2) : 954~973, 1988
- 9) 岸 洋一、他 (4 施設および関連施設)：複雑性尿路感染症に対する DL-8280 の薬効評価、pipemidic acid との二重盲検比較試験。泌尿紀要 30 : 1307~1355, 1984
- 10) 守殿貞夫、他 (6 施設および関連施設)：複雑性尿路感染症に対する AT-2266 と pipemidic acid の二重盲検法による比較検討。Chemotherapy 32 : 894~918, 1984
- 11) バクシダール添付文書。杏林製薬株式会社
- 12) 紺野昌俊、大成 滋、伊藤直子、生方公子、橋本ゆかり、川上小夜子：フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の動向。感染症学雑誌 62 : 641~651, 1988
- 13) 那須良次、他：尿路感染症の年次的変遷と化学療法剤の関連性について。西日本泌尿器科 50 : 557~566, 1988
- 14) 厚生省薬務局：エノキサシンとフェンブフェンの相互作用による痙攣発作。医薬品副作用情報 No. 81, 1986

A COMPARATIVE STUDY ON LOMEFLOXACIN (NY-198) AND NORFLOXACIN IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI OHMORI and HIROMI KUMON

Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama

YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

SEIGI TSUCHIDA

Department of Urology, Akita University School of Medicine

SEIICHI ORIKASA

Department of Urology, School of Medicine, Tohoku University

TADAO NIJIMA, YOSHIO Aso and HIROICHI KISHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

MASAAKI OHKOSHI and NOBUO KAWAMURA

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

YORIO NAIDE

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

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

HIROTO WASHIDA

Department of Urology, Anjo Kosei Hospital

HARUO HISAZUMI

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

YUKIMICHI KAWADA and YASUO SHIMIZU

Department of Urology, Fukui Medical School

YOSHIHITO BAN

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

TARO FURUSAWA

Department of Urology, Kyoto Second Red Cross Hospital

SHUTARO MIZUTANI

Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

SADAO KAMIDONO and SOICHI ARAKAWA

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe National Hospital

HIROYOSHI TANAKA

Department of Urology, Kawasaki Medical University

HIROMI NIHIRA and TSUGURU USUI

Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University

KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology, Kochi Medical School

JOICHI KUMAZAWA and NOBUO OGATA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KOSAKU ETO

Department of Urology, School of Medicine, Kurume University

ZENJIRO MASAKI

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

YASUHIRO KANEMASA and YOSHIKAZU HIRAI

Department of Bacteriology, Medical School, Okayama University

MITSUYOSHI NAKASHIMA

Department of Pharmacology, School of Medicine, Hamamatsu University

To evaluate objectively the efficacy, safety and usefulness of lomefloxacin (NY-198), a new synthetic quinolone antimicrobial agent, in the treatment of complicated urinary tract infections (UTI), we performed a comparative double-blind trial using norfloxacin (NFLX) as the control drug. Patients were orally administered 600 mg/day of NY-198 (t. i. d.) or 800 mg/day of NFLX (q. i. d.) for five days. The clinical efficacy was evaluated based on the criteria proposed by the Japanese UTI Committee and the following results were obtained.

1. A total of 312 patients (NY-198 : 156, NFLX : 156) were treated, among whom clinical efficacy was evaluated in 249 patients (NY-198 : 122, NFLX : 127) ; 63 cases were excluded or dropped out. There was no statistically significant difference in the background characteristics between the two groups.

2. In the NY-198 group, clinical efficacy assessed by the attending committee was excellent in 36 and moderate in 46 cases, and the efficacy rate (excellent plus good) was 67.2%. In the NFLX group, it was excellent in 47 and moderate in 28 cases and the efficacy rate was 59.1%. There was no significant difference between the two groups.

3. Pyuria was cleared or improved in 52.5% of the patients treated with NY-198 and in 57.5% of the patients with NFLX, with no significant difference between the two groups. As for bacteriological response, the overall eradication rate was 80.6% in the NY-198 group and 73.5% in the NFLX group. For Gram-positive bacteria, the eradication rate was 91.5% in the NY-198 group and 75.3% in the NFLX group, showing a significantly higher rate in the NY-198 group ($p < 0.01$).

4. Clinical efficacy evaluated by doctors was excellent in 36 and moderate in 44 cases, and the efficacy rate was 65.6% in the NY-198 group. In the NFLX group it was excellent in 48 cases, moderate in 25 cases and the efficacy rate was 57.5%. These results were quite similar to those of the committee, and there was no significant difference between the two groups. In the usefulness evaluated by doctors, again no significant difference was observed between the two groups.

5. Side-effects were observed in 7 cases (4.6%) out of 152 in the NY-198 group and 4 cases (2.6%) out of 153 in the NFLX group. Abnormal laboratory findings were noted in 9 cases (7.6%) out of 118 in the NY-198 group and 3 cases (2.4%) out of 127 in the NFLX group. There were no significant differences between the two groups.

From these results, we considered that the therapeutic effect of 600 mg/day of NY-198 (t. i. d.) was the same or greater than that of 800 mg/day of NFLX (q. i. d.) in the treatment of complicated UTI.